

SYNTHESE UND
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE PRÜFUNG
CALOPHYLLOLIDANALOGER CUMARINDERIVATE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin
vorgelegt von

SUSANNE SCHNÄDELBACH
aus Bad Schmiedeberg

Berlin 1976



Digitized by the Internet Archive
in 2026

SYNTHESE UND
GERINNUNGSPHYSIOLOGISCHE PRÜFUNG
CALOPHYLLOLIDANALOGER CUMARINDERIVATE



Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
dem Fachbereich Pharmazie
der Freien Universität Berlin
vorgelegt von
SUSANNE SCHNÄDELBACH
aus Bad Schmiedeberg

Berlin 1976



1. Gutachter: Prof. Dr. K. Rehse
2. Gutachter: Prof. Dr. R. Hänsel

Tag der mündlichen Prüfung: 3.11.1976

Die vorliegende Arbeit wurde am
Pharmazeutischen Institut der
Freien Universität Berlin
auf Anregung und unter Leitung
von Herrn Prof. Dr. K. Rehse
durchgeführt.

Für seine Unterstützung und Förderung
dieser Arbeit danke ich ihm sehr herzlich.

INHALTSVERZEICHNIS

	SEITE
1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
1.1. Antikoagulantien	1
1.2. Zur Kenntnis von Dicumarol und Vitamin K	3
1.2.1. Dicumarol	3
1.2.1. Vitamin K	5
1.3. Zur Struktur-Wirkungs-Beziehung der Cumarin-Antikoagulantien	7
1.3.1. Untersuchungen von LINK	7
1.3.2. Untersuchungen von CHMIELEWSKA und CIESLAK	10
1.3.3. Untersuchungen von ARORA und MATHUR	13
1.4. Zur Kenntnis von Calophyllolid	15
1.5. Problemstellung	18
2. CHEMISCH-THEORETISCHER TEIL	23
2.1. Übersicht	23
2.2. Die PECHMANN-Reaktion	27
2.3. Darstellung von 8-Acyl-7-methoxycumarinen	30
2.4. Darstellung von 8-Enacylcumarinen	47
2.5. Einführung und Alkylierung des Cyanacetylrestes in 8-Stellung	64
2.6. Darstellung von 1-(1-Naphthyl)-3-[8-(7-hydroxy- 4-phenylcumaryl)]propan-1,3-dion (61)	71
2.7. Cumarine aus Phloroglucin	76
2.8. Darstellung verschiedener 2H-Naphtho[1,2-b]- pyran-2-one	78
2.9. Zur Darstellung von Cumarinen mit ankondensiertem Dimethylpyranring in 5,6-Stellung	92

3. CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL	101
3.01. Allgemeine Angaben	101
3.02. Darstellung der Cumarine durch PECHMANN-Kondensation	102
3.03. Acylierung der 7-Hydroxycumarine	108
3.04. FRIES-Verschiebung der 7-Acyloxycumarine	114
3.05. Methylierung der 7-Hydroxy- und 5,7-Dihydroxycumarine	119
3.06. Bromierung der 8-Acylocumarine	125
3.07. Dehydrobromierung der 8-Bromacylcumarine	128
3.09. Darstellung von 8-Cyanacetyl-7-methoxy- 4-methylcumarin (57)	131
3.10. Darstellung von 8-{1-[2-Cyano-1-(3-phenyl- 3-propoxy)vinyle]]-7-methoxy-4-methylcumarin(59)	132
3.11. Darstellung von 8-Acetyl-7-naphthoxyloxy- 4-phenylcumarin (60)	133
3.12. Darstellung von 1-(1-Naphthyl)-3-[8-(7-hydroxy- 4-phenylcumaryl)]propan-1,3-dion (61)	133
3.13. Darstellung von 5-Methoxy-2,2-dimethyl-8-oxo- 10-phenyl-2H,8H-benzo[1,2-b:3,4-b']dipyran (84)	134
3.14. Spektrendaten von Calophyllolid (15)	135
4. PHARMAKOLOGISCHER TEIL	141
4.1. Allgemeines	141
4.2. Testung an der Ratte	146
4.2.1. Versuchstiere	146
4.2.2. Applikation der Substanzen	146
4.2.3. Blutentnahme, Plasmagewinnung	147
4.2.4. QUICK-Wertbestimmung (TPZ-Bestimmung)	147
4.2.5. Aufstellung einer Eichgeraden	149
4.2.6. Testung der Substanzen	151

4.3. Testung am Kaninchen	155
4.3.1. Versuchstiere	155
4.3.2. Applikation der Substanzen	155
4.3.3. Blutentnahme	156
4.3.4. Aufstellung einer Eichgeraden	156
4.3.5. Testung der Substanzen	158
4.4. Blutgerinnungsvergleich von Ratten und Kaninchen nach Applikation von Cumarinderivaten in der Literatur	160
5. ZUSAMMENFASSUNG	161
6. LITERATUR	164

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

1.1. ANTIKOAGULANTIEN

Der Begriff Antikoagulantien umfaßt im weitesten Sinne alle Mittel, die geeignet sind, den Ablauf der Gerinnung des Blutes zu verzögern oder gegebenenfalls das Blut ungerinnbar zu machen.

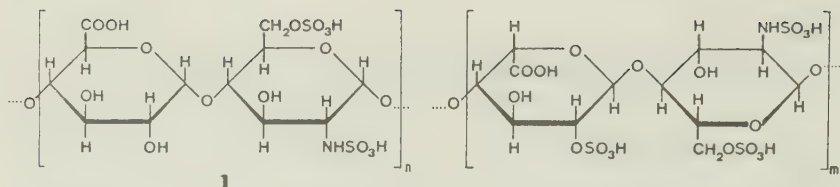
Dazu gehören, nach Angriffspunkt unterschieden, im wesentlichen drei Substanzgruppen¹⁾:

1. Calciumkomplexbildner und Calciumfällungsmittel, wie die Citronensäure, die Äthylendiamintetraessigsäure und die Oxalsäure.

Diese Substanzen eignen sich nicht für eine in vivo Anwendung, da sie durch Bindung von Calcium-Ionen den Elektrolythaushalt stören würden. Sie werden in vitro zur Stabilisierung des Blutes angewandt.

2. Antithrombine, bzw. Antithromboplastine. Neben den physiologischen Gerinnungsinhibitoren wirken hier das Heparin (1) und seine halbsynthetischen Derivate.

Heparin, ein Mucoitin-Polyschwefelsäureester mit einer mittleren Mol.-Masse: 20 000 ist der Co-Faktor eines im Blut vor-



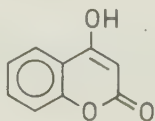
$n \approx m; \quad n+m \approx 8 \text{ bis } 15$

handenen Antithrombins. Durch seine hemmende Wirkung auf Prothrombin und Thrombin verhindert es die Umsetzung von Fibrinogen zu Fibrin²⁾.

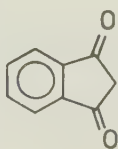
Durch seine direkte und damit sofortige Wirkung auf die Gerinnungsfaktoren ist das Heparin zur raschen Hilfe bei manifester Thrombose und Embolie unersetzlich. Zur Dauertherapie aber eignet es sich nicht, denn aufgrund seiner geringen Halbwertszeit muß es mehrmals am Tag gegeben werden. Die Applikation kann nur parenteral erfolgen. Sowohl nach oraler als auch rectaler Gabe zeigt es keine Wirkung³⁾.

Ein Antidot ist das basische Protein Protamin, das durch Komplexbindung das Heparin unwirksam macht³⁾.

3. Präparate, die die Bildung gerinnungsaktiver Substanzen hemmen. Hierzu gehören Derivate des 4-Hydroxycumarins (2) und des 1,3-Indandions (3).



2



3

Sie sind Vitamin K Antagonisten, die die Bildung der in der Leber produzierten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X des Prothrombinkomplexes hemmen. Sie gehören damit zur Klasse der indirekt wirkenden Antikoagulantien⁴⁾.

Ihre Wirkung tritt erst nach einer Latenzzeit von 1 bis 2 Tagen ein und hängt mit den physiologischen Halbwertszeiten der Gerinnungsfaktoren zusammen (6 - 60 h⁵⁾). Ihr Effekt hält mehrere Tage an. Sie können oral gegeben werden und eignen sich aus diesen Gründen zur Dauertherapie. Eine regelmäßige Kontrolle der Gerinnungszeit ist allerdings notwendig.

Als Antidot wirkt Vitamin K innerhalb weniger Stunden^{6,7)}.

In der Prophylaxe und Therapie der Thrombose werden von den oralen Antikoagulantien heute nur noch Derivate des 4-Hydroxycumarins eingesetzt, da die Indandione häufiger ausgeprägte Nebenwirkungen zeigen (Allergien, Störungen im Magen-Darm-Trakt und Leukopenien bis zur Agranulocytose⁸⁾).

1.2. ZUR KENNTNIS VON DICUMAROL UND VITAMIN K

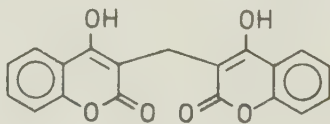
1.2.1. DICUMAROL

Die Kenntnis der Antikoagulantienwirkung der Cumarine geht auf einen Naturstoff zurück, der aus verschimmeltem Süßklee iso-

liert wurde.

Tiere, die dieses verdorbene Heu gefressen hatten, erkrankten an der sogenannten Süßkleekrankheit (sweet clover disease), die in den zwanziger Jahren von Tiermedizinern Nordamerikas beschrieben wurde. Als typisches Symptom zeigt sie eine ausgeprägte Blutungstendenz, die ihren Ursprung in einem verminderten Prothrombingehalt des Blutes hat⁹⁾.

LINK und seine Mitarbeiter¹⁰⁾ isolierten aus verschimmelten Melilotus-Arten das Dicumarol (4) und machten es für die verminderte Gerinnbarkeit des Blutes verantwortlich.



4

Die Bedeutung dieser pharmakologischen Eigenschaft wurde sofort erkannt und regte die breite chemische Bearbeitung der Cumarine an.

Das Dicumarol war bereits 40 Jahre vorher von ANSCHÜTZ¹¹⁾ synthetisiert worden.

1.2.2. VITAMIN K

Die Kenntnis und Erforschung des Vitamin K ist zeitlich eng mit der des Dicumarol verbunden.

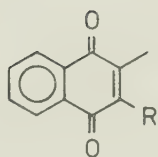
DAM¹²⁾ beobachtete 1928 experimentellen Prothrombinmangel bei Hühnern und konnte ihn durch eine spezielle Diät beheben. 1935 erkannte er den dafür verantwortlichen Faktor als selbständiges Vitamin [Vitamin K₁ (5)] und konnte ihn aus grünen Pflanzen in konzentrierter Form gewinnen.

Der Strukturbeweis und die erste Synthese gelangen DOISY 1939. Außerdem konnte er aus faulendem Fischmehl eine weitere wirksame Substanz isolieren [Vitamin K₂ (6)]¹³⁾.

Auch die Wirksamkeit des Menadions [Vitamin K₃ (7)] wurde 1939 erkannt¹⁴⁾.

1943, kurz nach der ersten klinischen Anwendung von Dicumarol, beschreibt SHAPIRO¹⁵⁾ eine Antagonisierung des Dicumarol durch Vitamin K.

Die K-Vitamine sind Derivate des 2-Methyl-1,4-naphthochinons und unterscheiden sich durch die Gestalt und Länge des Substituenten in 3-Stellung, der aus 4 bzw. 7 "head to tail" verknüpften Isoprenresten besteht. Menadion hat keinen Substituenten in 3-Stellung¹⁶⁾.



Vitamin K ₁ :	R =	5
Vitamin K ₂ :	R =	6
Vitamin K ₃ :	R = H	7

Während bei diätetischem Vitaminmangel alle K-Vitamine helfen, wirkt als Antidot gegen orale Antikoagulantien nur Vitamin K₁.

Zur Wirkung des Vitamin K wurden in den letzten Jahren wichtige Beobachtungen gemacht. Durch künstlich herbeigeführten Vitamin K Mangel (Dicumarol) gelang es, ein anormales Prothrombin-Protein zu gewinnen. Dieses unwirksame Prothrombin unterscheidet sich vom wirksamen durch die mangelnde Fähigkeit, Calcium-Ionen zu binden¹⁷⁾.

Daher ist man der Ansicht, daß nicht die Neubildung der Gerinnungsfaktoren durch Vitamin K katalysiert wird, sondern nur die Umwandlung einer inaktiven Vorstufe in eine aktive¹⁷⁾.

Wie die Cumarin-Antikoagulantien das Vitamin K hemmen und damit diese Umwandlung verhindern, ist noch unklar. Die strukturelle Ähnlichkeit des Vitamin K zum Dicumarol, die bei der Synthese neuer Antikoagulantien weitgehend Beachtung fand, ist allerdings auffällig und läßt die Beteiligung eines Rezeptors vermuten.

1.3. ZUR STRUKTUR-WIRKUNGS-BEZIEHUNG DER CUMARIN-ANTIKOAGULANTIEN

Trotz der großen Zahl von Verbindungen, die in den letzten Jahrzehnten synthetisiert und auf gerinnungshemmende Wirkung untersucht wurden, ist es nicht möglich, eine einfache Aussage über die Beziehungen zwischen chemischer Struktur und physiologischer Wirkung einer Substanz zu machen.

Während es auf dem Gebiet der Biochemie der Blutgerinnung in den letzten Jahren große Fortschritte gegeben hat, ist für die Struktur-Wirkungs-Beziehungen oraler Antikoagulantien noch heute interessant, was zu Beginn der Erforschung der Cumarin-Antikoagulantien von LINK herausgefunden worden war.

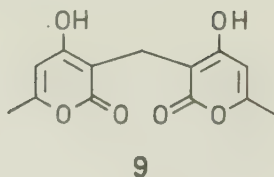
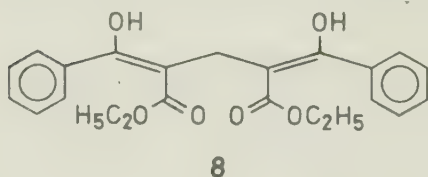
1.3.1. UNTERSUCHUNGEN VON LINK

Schon wenige Jahre nach der Isolierung des Dicumarol legte LINK¹⁸⁾ eine umfassende Arbeit vor, in der über hundert Cumarine und verwandte Substanzen an Kaninchen getestet waren und deren Wirksamkeit diskutiert wurde.

Ausgehend vom Dicumarol variierte er am Cumaringrundgerüst und prüfte die Wichtigkeit der 4-Hydroxygruppe und der Bis-Struktur bzw. eines Substituenten in 3-Stellung.

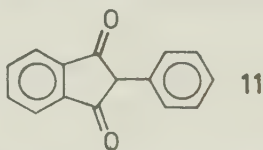
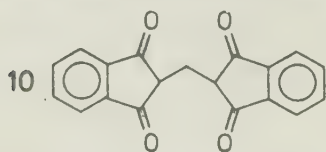
Hinsichtlich der Cumarinstruktur stellte er fest, daß die Wirkung durch Öffnen des Lactonringes (8) wie auch durch Verlust

des ankondensierten Phenylringes (9) verlorengeht.



Durch Weglassen des Lactonsauerstoffs kam er zum Methylen-bis-(1,3-indandion) (10). Diese Verbindung wie auch das 1,3-Indandion (3) sind unwirksam.

Wenige Jahre später aber erkannten MENTZER und Mitarbeiter¹⁹⁾ die Wirksamkeit des 2-Phenyl-1,3-indandions (11). Damit begann die Suche nach Antikoagulantien aus der Indandionreihe.



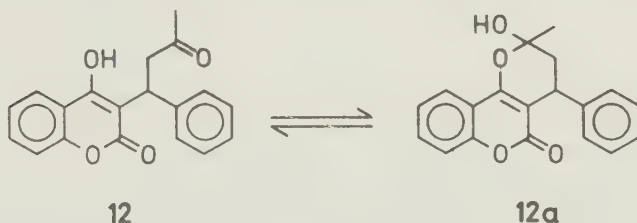
Substituenten am Benzolring des Dicumarol wie Methylgruppen, Halogenatome und Hydroxylgruppen inaktivierten es, ebenso wie das Ankondensieren eines Benzolringes.

Ohne die 4-Hydroxygruppen ist das Dicumarol wirkungslos, auch das Cumarin zeigt keine gerinnungshemmende Wirkung. Die Wirkung von 4-Hydroxycumarin beträgt nur 1/800 der des Dicumarol. Erst die Bis-Struktur oder ein Substituent in 3-Stellung entfalten die starke Wirksamkeit der 4-Hydroxycumarine.

KRALT und CLAASSEN²⁰⁾ sind der Ansicht, daß die 4-Hydroxy-Cumarin-Struktur für die Aktivität am Wirkort verantwortlich ist, während bestimmte Substituenten in 3-Stellung in einer bestimmten räumlichen Anordnung die Affinität zu ihm erhöhen.

3-Aminosubstituenten erwiesen sich als unwirksam, fast ebenso lineare 3-Alkylreste. Aber Substanzen mit raumerfüllendem Substituenten zeigten starke Wirksamkeit. Dazu gehört Warfarin (12).

Später wurde festgestellt, daß sein (-)(S)-Isomeres sieben mal wirksamer ist als sein Enantiomeres²¹⁾.



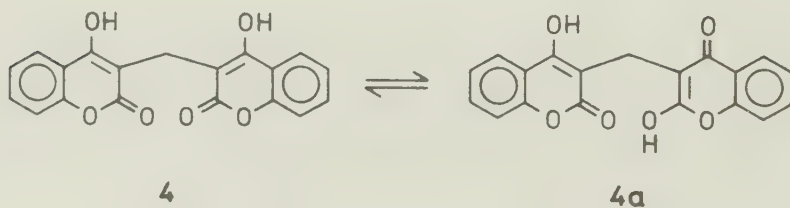
Aufgrund seiner Untersuchungen stellte LINK folgende Forderungen für eine starke Wirksamkeit als Antikoagulans auf:

1. Ein intaktes 4-Hydroxy-Cumarin-Gerüst
2. Ein Substituent in 3-Stellung, der eine Ketofunktion 5 C-Atome von der Hydroxygruppe entfernt trägt.

1.3.2. UNTERSUCHUNGEN VON CHMIELEWSKA UND CIESLAK

Durch eine Ketofunktion in bestimmtem Abstand zur Hydroxylgruppe wird, wie beim Warfarin, die Bildung eines Hemiketals (12a) möglich.

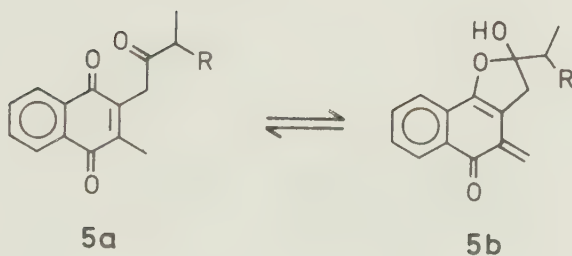
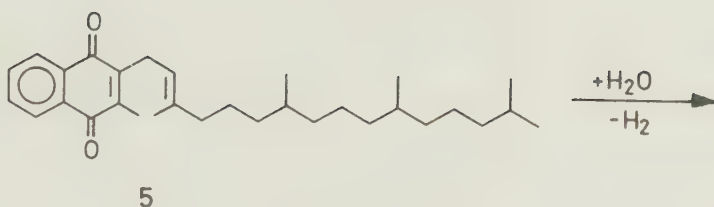
Schreibt man die tautomere Keto-Enol-Form des Dicumarol (4a), kann man auch hier ein Hemiketal formulieren.



Die Bildungsmöglichkeit einer solchen Struktur wird von CHMIELEWSKA und CIESLAK²²⁾ als weiteres Postulat für die Wirksamkeit oraler Antikoagulantien aufgestellt.

Für das Vitamin K (5) formulierten sie eine biologische Oxidation (5a) mit anschließender Hemiketalbildung (5b).

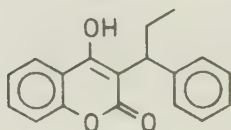
Nach CHMIELEWSKA und CIESLAK ist die $\begin{array}{c} \text{O} \quad \text{CH}_2 \\ \parallel \quad \parallel \\ -\text{C}-\text{C}- \end{array}$ Gruppierung in 5b das biologisch aktive Zentrum des Vitamin K, während durch das Hemiketal eine Bindung des Moleküls am Proteinteil eines Rezeptorenzyms hergestellt wird.



Analog dazu fordern sie auch für Antikoagulantien die Bildungsmöglichkeit einer Hemiketalstruktur, wobei jedoch das aktive Zentrum im Molekül fehlt.

Wie schon oben erwähnt, ist über die Aktivität der Antikoagulantien und den Wirkort im Einzelnen nichts bekannt. Man weiß aber, daß sie im Blut tatsächlich fast vollständig an Eiweiß gebunden werden (90 - 99 %).

Sie sind dadurch vor Metabolisierung und Exkretion geschützt und stellen ein Reservoir für die aktive, nicht an Proteine gebundene Form dar. So erklären sich die sehr langen Plasmahalbwertszeiten einiger Cumarinantikoagulantien: Marcumar[®] (13)²³⁾, der heute in der Therapie am häufigsten verwandte Gerinnungshemmer, hat eine Plasmahalbwertszeit von 160 h bei einer Eiweißbindung von 99 %²⁴⁾.



13

Aufgrund seiner Struktur ist nach der Hypothese von CHMIELEWSKA und CIESLAK die starke Wirkung des Marcumar[®] nicht zu erklären. Die Autoren sind der Meinung, daß eine biologische Umwandlung der Seitenkette zum Keton erfolgt.

1.3.3. UNTERSUCHUNGEN VON ARORA UND MATHUR

ARORA und MATHUR²⁵⁾ untersuchten in ihrer Arbeit über Struktur-Wirkungs-Beziehungen von Cumarin-Antikoagulantien besonders Cumarine ohne 4-Hydroxygruppe. Dabei interessierte der Einfluß von Substituenten wie Hydroxy- und Methoxygruppen am Phenylring des Cumarins auf die Wirkung.

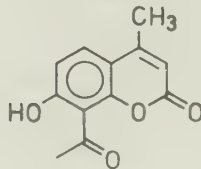
Die Cumarine ohne 4-Hydroxygruppe, es sind die 3- und 4-Phenyl- bzw. 4-Methylcumarine, zeigten allgemein nur geringe Aktivität.

Die Autoren sehen einen signifikanten Unterschied zwischen der Aktivität verschiedener hydroxylierter Derivate und ihrer korrespondierenden Methyläther. Sie sind der Meinung, daß freie Hydroxylgruppen die gerinnungshemmende Wirkung steigern und schließen daraus, daß die Fähigkeit zur Ionisierung eine Vitamin K Wirkung verstärken könnte.

Aus den Testergebnissen geht diese Aussage aber nicht hervor, denn es gibt kein direkt korrespondierendes Hydroxy-Methoxy-Paar. Da die Unterschiede in der Wirkung meist nur gering sind (die Plasmaprothrombinwerte sinken meist nicht unter 80 %) scheint eine Diskussion der Ergebnisse ohnehin überspitzt.

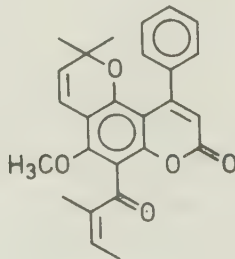
Auffällig ist jedoch, daß durch die Einführung einer 8-Acetylgruppe (14) in das 7-Hydroxy-4-methylcumarin eine relativ star-

ke Wirkungssteigerung beobachtet wurde. Die Plasmaprothrombinwerte sanken von 88 auf 70%.



14

Das interessanteste Ergebnis dieser Arbeit ist aber das Testergebnis des Naturstoffes Calophyllolid (**15**). Es senkt den Plasmaprothrombinspiegel auf 20% und ist damit stärker wirksam als Sintrom® (35%) und Tromexan® (50%).



15

Calophyllolid ist ein 4-Phenylcoumarin und hat weder eine 4-Hydroxygruppe, noch einen Substituenten in 3-Stellung. Die Bildungs-

möglichkeit für ein Hemiketal ist nicht gegeben. Seine starke Wirkung kann durch die herkömmlichen Struktur-Wirkungs-Theorien nicht erklärt werden.

Die Autoren sind der Meinung, daß nicht individuelle Strukturmerkmale für die Wirkung verantwortlich sind, sondern die Kombination der funktionellen Gruppen der Verbindung mit der Geometrie des Gesamtmoleküls.

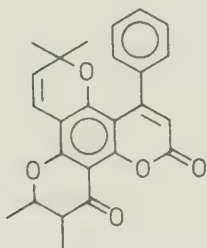
Aufgrund des Testergebnisses der Substanz **14** kann man vermuten, daß die 8-Acylgruppe die Wirkung positiv beeinflusst. Es ist ungeklärt, ob das Calophyllolid strukturspezifisch wirkt oder ob durch Veränderung bzw. Vereinfachung des Moleküls neue Antikoagulantien gefunden werden können und die Struktur-Wirkungs-Theorie erweitert werden kann.

1.4. ZUR KENNTNIS VON CALOPHYLLOLID

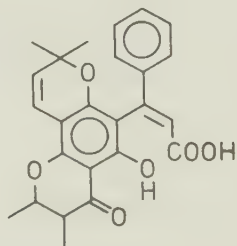
Das Calophyllolid, eine kristalline Substanz mit dem Fp. 158 °C, wurde 1951 von ORMANCEY-POTIER und seinen Mitarbeitern²⁶⁾ aus den Früchten von *Calophyllum inophyllum* L., einem Guttiferenbaum, der in Afrika und Asien heimisch ist, isoliert.

POLONSKY^{27, 28)} gelang 1956 der Strukturbeweis durch Identifizierung und Vergleichssynthesen der Abbauprodukte.

Außerdem klärte sie die Strukturen des Inophyllolid (16) und der Calophyllsäure (17), welche mit dem Calophyllolid eng verwandt sind und in der gleichen Pflanze vorkommen^{27, 28)}.



16



17

Calophyllolid und Inophyllolid sind die ersten natürlich gefundenen 4-Phenylcumarine²⁹⁾.

Hinsichtlich Toxizität, Metabolismus und Wirkung auf das Blutgefäßsystem untersuchten ARORA und Mitarbeiter das Calophyllolid eingehend.

Sie stellten fest, daß das Calophyllolid eine große therapeutische Breite hat (LD 50 bei Ratten i.p.: 560 mg/kg, oral: bei 1750 mg/kg keine Todesfälle)³⁰⁾.

Auch die Verträglichkeit ist sehr gut. Nach 8wöchiger Dauerbehandlung (jeden 2. Tag 30 mg/kg, Plasmaprothrombinspiegel 20 -

30 %) traten bei Kaninchen keine inneren Blutungen auf³⁰⁾.

Außerdem beobachteten sie eine antiarrhythmische Aktivität des Calophyllolid an Hunden nach akutem Myokardinfarkt. Die Wirkung soll so stark wie die des Chinidin sein. Die Autoren sind der Meinung, daß diese Eigenschaft zusammen mit der gerinnungshemmenden Wirkung bei der Behandlung des menschlichen Myokardinfarktes, der durch Schock und Tachykardie kompliziert ist, von Wert sein kann³¹⁾.

Weiterhin stellten sie coronardilatorische Effekte³²⁾, Bradykardie und bei Ratten erhöhten Blutdruck fest³¹⁾.

In einer Arbeit über den Metabolismus des Calophyllolid³³⁾ berichten sie, daß die Wirkung von Tier zu Tier unterschiedlich war. Als Grund dafür vermuten sie eine biologische Umwandlung des Calophyllolid in einen inaktiven Metaboliten, wie z.B. das Inophyllolid (17). Aus dem Urin von Kaninchen isolierten sie einen Metaboliten, den sie für das Calophyllolid ohne 8-Acylseitenkette halten.

Die Antikoagulantienwirkung des Calophyllolid konnte durch Vitamin K₁ (5) neutralisiert werden³¹⁾.

1.5. PROBLEMSTELLUNG

Nach allen bisherigen Untersuchungen über Struktur-Wirkungs-Beziehungen oral wirkender Antikoagulantien ist die Erhaltung einer 4-Hydroxycumarin-Struktur mit einem Substituenten in 3-Stellung unbedingt erforderlich. Lediglich Calophyllolid bildet eine Ausnahme. Eine Erklärung für seine starke Wirksamkeit gibt es nicht.

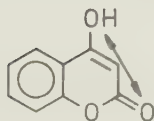
Das Calophyllolid ist ein Naturstoff mit komplexer Struktur. Eine Totalsynthese ist bis heute nicht bekannt und auf einfachem Wege sicher auch nicht zu erreichen. Um Calophyllolid therapeutisch nutzbar zu machen, wäre man daher auf die Isolierung aus der Pflanze angewiesen. Es ist daher erklärlich, daß das Calophyllolid trotz seiner im Tierexperiment erwiesenen starken Wirksamkeit, geringen Toxizität und einer in vielen Fällen erwünschten Wirkung auf das Herz- und Kreislaufsystem mit einfach zugänglichen synthetischen Produkten nicht konkurrieren kann.

Es wäre daher von Interesse, ob Teilstrukturen des Calophyllolid synthetisiert werden können, in denen seine Wirkung erhalten bleibt.

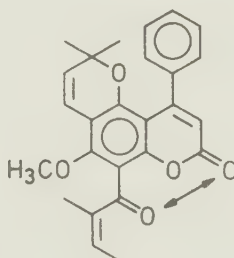
In Anbetracht des Vitamin K Antagonismus der Cumarinantikoagulantien und auch des Calophyllolid ist davon auszugehen, daß eine Strukturähnlichkeit zum Vitamin K für eine Wirkung erforder-

derlich ist.

Diese kann man bei den 4-Hydroxycumarinen in der 2-Keto- und 4-Hydroxygruppe, beim Calophyllolid in der Kombination der 2-Ketofunktion des Cumarins mit der Sauerstofffunktion der Acylseitenkette finden.



2



15

Messungen am Modell ergaben, daß der Abstand dieser beiden Sauerstoffe - beim Calophyllolid die angegebene Konfiguration vorausgesetzt - jeweils der gleiche ist (4.5 Å).

Die beiden Sauerstofffunktionen des Calophyllolid sind wie beim 4-Hydroxycoumarin durch konjugierte Doppelbindungen verbunden, allerdings über eine größere Distanz. Sie bilden nicht wie beim 4-Hydroxycoumarin eine vinyloge Carbonsäure. Der Acylsauerstoff ist sterisch nicht fixiert.

In dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob es möglich ist, wirksame Antikoagulantien auf der Basis einer Cumarinstruktur unter Verzicht einer 4-Hydroxygruppe herzustellen. Die fehlende Hydroxylgruppe soll durch eine Sauerstofffunktion ersetzt werden, die sich an anderer Stelle im Molekül, jedoch im gleichen Abstand, befindet.

Außerdem interessieren Teilstrukturen des Calophyllolid.

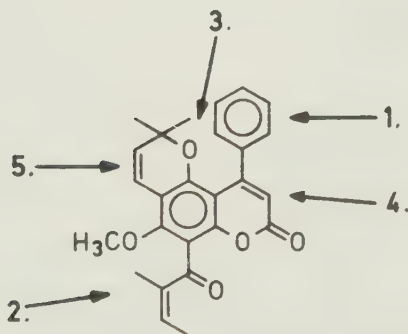
CHEMISCH - THEORETISCHER TEIL

2. CHEMISCH - THEORETISCHER TEIL

2.1. ÜBERSICHT

Es wurden Cumarine dargestellt, in denen jeweils einzelne Strukturmerkmale des Calophyllolid besondere Beachtung fanden und variiert wurden.

1. Variation des Substituenten in 4-Stellung
2. Variation des Substituenten in 8-Stellung
3. Darstellung von 5,7-Dimethoxycumarinen
4. Einführung eines Substituenten in 3-Stellung
5. Synthese eines Cumarins mit ankondensiertem Dimethylpyranring

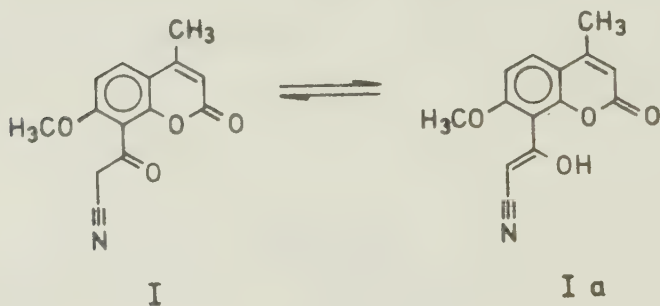


Zu 1. Der Phenylring in 4-Stellung des Cumarins wurde manchmal durch eine Methylgruppe ersetzt oder es wurden beide korrespondierenden Verbindungen dargestellt.

Zu 2. Ausgehend von der theoretischen Überlegung, daß für die Wirkung des Calophyllolid der Abstand der beiden Ketogruppen voneinander entscheidend ist, wurde der Substituent in 8-Stellung möglichst vielfach variiert.

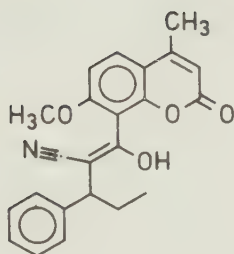
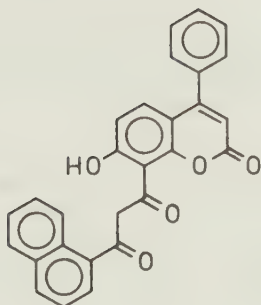
Es wurden geradkettige und verzweigte, gesättigte und α,β -ungesättigte Ketone dargestellt.

Bei der Darstellung eines β -Ketonitrils wurde eine Verbindung mit starker Enolisierungstendenz erwartet (Beispiel **I** und **Ia**).

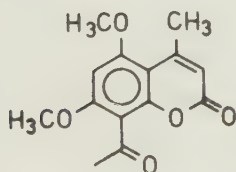
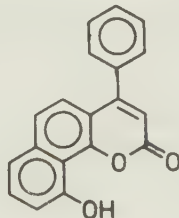


Alkylierung des β -Ketonitrils mit dem Phenylpropylrest des Marcumar[®] (**13**) sollte alte und neue Struktur-Wirkungs-Beziehungen verbinden (Beispiel **II**).

Zum gleichen Zweck wurde eine Substanz dargestellt, die zur Bildung eines Hemiketals befähigt ist, da sich fünf C-Atome von der 7-Hydroxygruppe entfernt eine Ketogruppe befindet (Beispiel **III**).

**II****III**

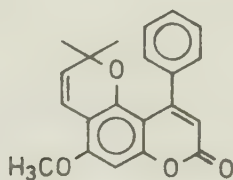
Zu 3. Da Calophyllolid ein Phloroglucin-Derivat ist, wurde ein 5,7-Dimethoxycumarin dargestellt (Beispiel **IV**).

**IV****V**

Eine weitere Variation des Substituenten in 8-Stellung erfolgte durch die Darstellung von 10-Hydroxynaphthopyronen, in denen die Sauerstofffunktion als sterisch fixierte Hydroxylgruppe vorliegt. Das Molekül ist wie das Calophyllolid fast eben (Beispiel **V**).

Zu 4. Bildung von 10-Hydroxynaphthopyronen mit einem Substituenten in 3-Stellung lag das Struktur-Wirkungs-Postulat von LINK¹⁸⁾ nach der Notwendigkeit eines Substituenten in dieser Position zugrunde.

Zu 5. Um den Einfluß des ankondensierten Dimethylpyranringes zu untersuchen, wurde ein derartig substituiertes Cumarin dargestellt (Beispiel **VI**).



VI

2.2. DIE PECHMANN-REAKTION

Die Synthese der Cumaringrundgerüste erfolgte durch PECHMANN-Reaktion³⁴⁾ von Phenolen mit β -Ketoestern unter dem Einfluß eines Kondensationsmittels.

PECHMANN benutzte dazu Schwefelsäure als Katalysator. Ferner eignen sich auch andere Mittel wie Chlorwasserstoff, Aluminiumtrichlorid, Phosphorpentoxid, Trifluoressigsäure, Zinkchlorid, Titan-tetrachlorid u.v.a.³⁵⁾.

Auch das trockene Verschmelzen von Phenol mit Acetessigester ohne Katalysator gelang³⁶⁾.

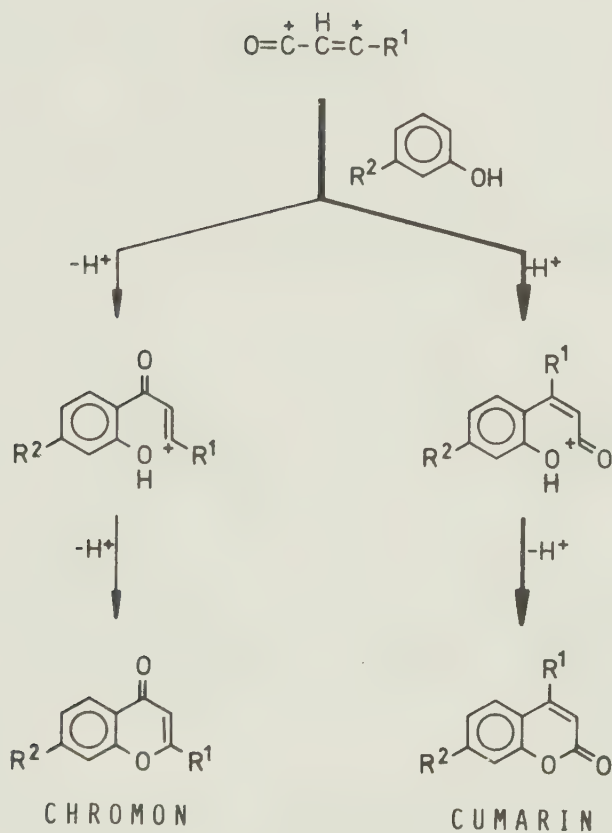
Chlorwasserstoff hat gegenüber Schwefelsäure den Vorzug, daß eine Sulfonierung des Benzolringes ausgeschlossen ist, eine Hydrolyse des β -Ketoesters nicht eintritt, die Cumarinausbeuten daher größer sind und reinere Produkte entstehen³⁷⁾. Daher wurde meist Chlorwasserstoff als Kondensationsmittel gewählt.

Die Reaktivität der Phenole ist abhängig von elektronenspendenden Substituenten. Dadurch erklärt sich, daß Phloroglucin und Resorcin zu guten Cumarinausbeuten führen, Phenol aber kaum reagiert. Auch α -Naphthole reagieren leicht, während β -Naphthole sehr reaktionsträge sind³⁸⁾.

Als β -Ketoester werden in dieser Arbeit Acetessigester und Benzoylessigester verwendet. Phenolkomponenten sind Resorcin, Phloroglucin und 1,8-Dihydroxynaphthalin.

Zum Zusammenwirken der drei Reaktionsteilnehmer entwickelten DANN und ILLING³⁹⁾ die Vorstellung, daß aus β -Ketoester und Katalysator ein doppeltes Komplex-Ion entsteht, welches wie ein doppeltes Carbenium-Ion gleichzeitig alkylierend und acylierend auf Phenole wirkt. Meist erfolgt dabei die C-Alkylierung schneller als die Acylierung. So kommt es in den meisten Fällen zur Bildung von Cumarinen und nicht Chromonen.

Allgemein entstehen Chromonderivate nur dann, wenn die Bildung von Cumarinderivaten erschwert oder nicht möglich ist. In solchen Fällen scheint Phosphorpentoxid die Bildung von Chromonen zu begünstigen⁴⁰⁾ (*Schema 1*).

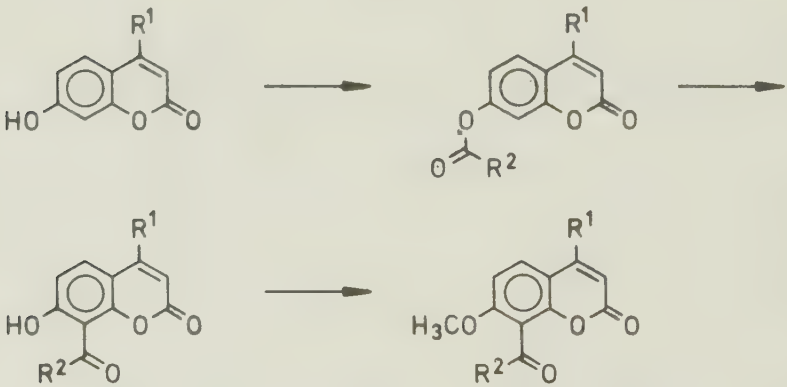


Schema 1

2.3. DARSTELLUNG VON 8-ACYL-7-METHOXYCUMARINEN

Die bekannten Cumarine **18** und **19** wurden aus Resorcin mit Acetessig- bzw. Benzoylessigsäureäthylester unter dem Einfluß von HCl/Äthanol nach APPEL³⁷⁾ dargestellt.

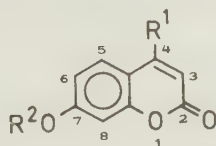
Die weitere Darstellung erfolgte durch Acylierung der 7-Hydroxygruppe, FRIES-Verschiebung des Acylrestes und Methylierung der Hydroxylgruppe nach folgendem Schema:



Schema 2

Zur Acylierung der freien Hydroxylgruppe erwies sich das EINHORNsche Verfahren mit Säurechloriden in Gegenwart von Pyridin als günstigste Methode⁴¹⁾. Die Acetylierung erfolgte in einer SCHOTTEN-BAUMANN Reaktion mit Acetanhydrid in Natronlauge⁴²⁾.

Es entstanden dabei die Verbindungen **20** bis **27**.



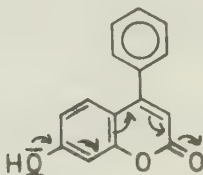
Substanz	R ¹	R ²	Fp. / °C	IR-Bande ν C=O / cm ⁻¹
18	Methyl	H	185	1670
19	Phenyl	H	250-53	1675
20	Methyl	Acetyl	153-54	1740 / 1715
21	Phenyl	Acetyl	121-22	1745 / 1705
22	Phenyl	Propionyl	110	1750 / 1725
23	Phenyl	Butyryl	56	1750 / 1730
24	Phenyl	i - Butyryl	72	1750 / 1725
25	Phenyl	2-Methylbutyryl	102	1745 / 1700
26	Phenyl	i - Valeroyl	92	1750 / 1710
27	Phenyl	Benzoyl	130	1720 breit

Tabelle 1

Ihre Strukturen wurden durch spektrometrische Untersuchungen gesichert.

Im IR-Spektrum der Substanzen **18** und **19** ist die Lage der Carbonylvalenzschwingungen bei 1670 - 1675 cm⁻¹ interessant, da

α,β -ungesättigte Lactonketone bei $1730 - 1750 \text{ cm}^{-1}$ erwartet werden⁴³⁾. Die Verschiebung zu tieferer Wellenzahl kann durch die Möglichkeit zur Mesomerie zwischen Hydroxyl- und Ketofunktion gedeutet werden. Aus dem gleichen Grund wird für die Hydroxylgruppe kein Signal gefunden. Diese Beobachtungen stimmen mit dem Bericht von SABATA und ROU⁴⁴⁾ überein.



Sie werden außerdem bestärkt durch die Tatsache, daß in den folgenden Substanzen mit veresterter Hydroxylgruppe die Carbonylbande bei über 1700 cm^{-1} liegt (siehe *Tabelle 1*). Methylierung der Hydroxylgruppe führt zum gleichen Ergebnis (siehe Substanz **38**).

Die Lage der Seitenkettencarbonylbande der Substanzen **20** bis **27** ist in *Tabelle 1* mit angegeben.

Wichtige Informationen über die Struktur der Cumarine wurden den ^1H -NMR-Spektren entnommen.

Während die Signale der Protonen am C-6 und C-8 der Substanzen **18** bis **20** und **38** ein AB-System mit nahezu gleicher chemischer Verschiebung geben*, bewirken die größeren Substituenten eine Verschiebung des C-8 Protons zu höherem Feld, so daß ein Spektrum nahezu 1. Ordnung entsteht. Als Beispiel ist das Spektrum der Substanz **24** angegeben.

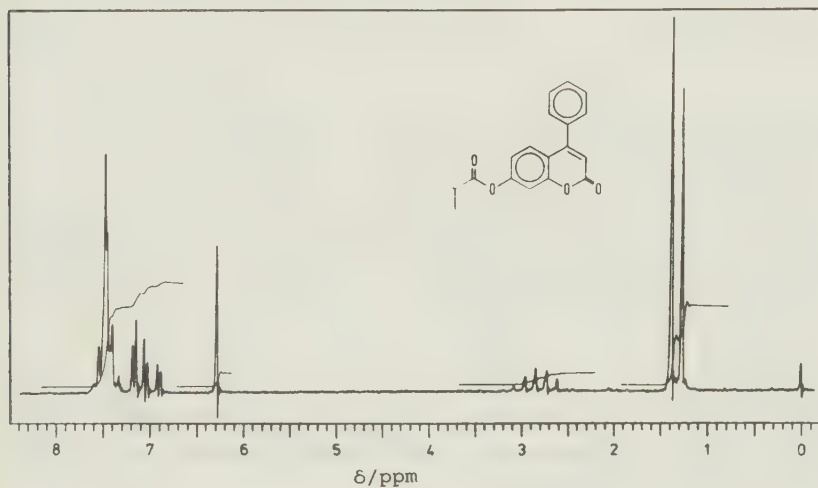


Abbildung 1: ¹H-NMR-Spektrum von **24** in CDCl₃ (60 MHz)

Hier liegen die Methylprotonen als Dublett ($J = 7$ Hz) bei $\delta = 1.28$ ppm, das benachbarte Proton bildet ein Multipllett bei 2.75 ppm ($J = 7$ Hz), das Singulett bei 6.25 ppm wird dem olefinischen Proton zugeschrieben. Das aromatische Proton am C-8

* vgl. Spektrum Nr. 294 im VARIAN NMR SPECTRA CATALOG

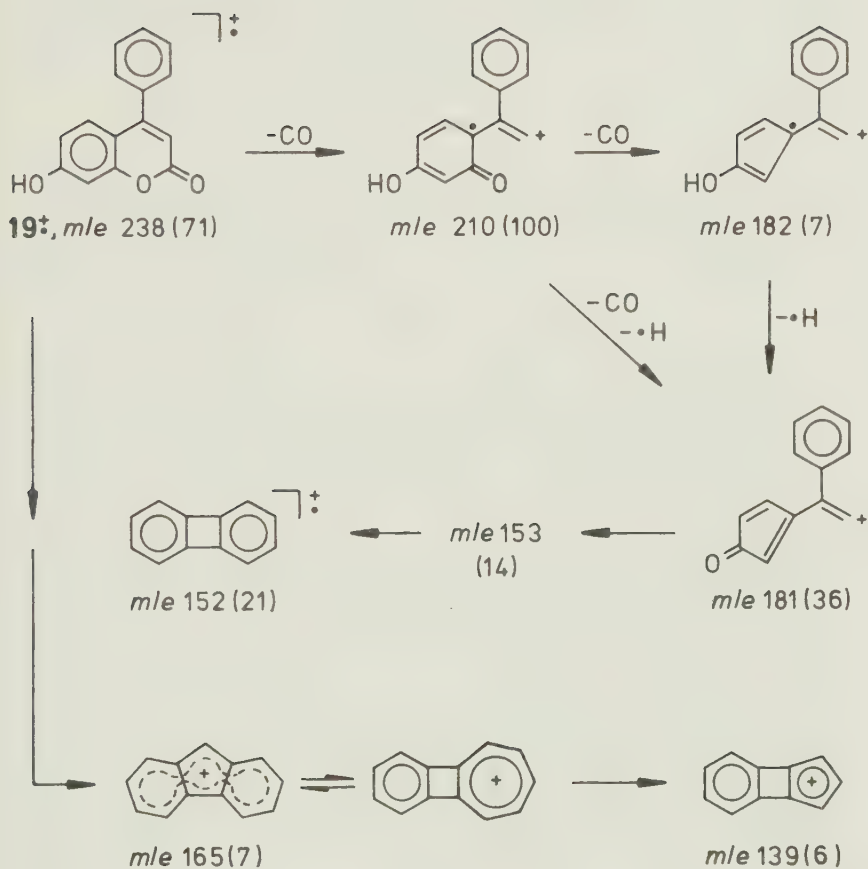
zeigt ein Dublett mit einer m-Kopplung von $J = 2$ Hz bei 6.87 ppm, das benachbarte Multiplett mit den Kopplungen $J = 8$ Hz und $J = 2$ Hz bei 7.08 ppm entspricht dem Proton am C-6. Das C-5 Proton liegt bei 7.45 ppm und bildet durch o-Kopplung ein Dublett mit $J = 8$ Hz. Das breite Singulett bei 7.45 ppm entspricht den aromatischen Protonen des Phenylringes in 4-Stellung.

Der massenspektrometrische Abbau des 7-Hydroxy-4-methylcumarins (**18**) zum Tropyliumkation ist in PORTER und BALDAS⁴⁵⁾ beschrieben. Analog dazu lässt sich der Abbau des 7-Hydroxy-4-phenylcumarins (**19**) anhand der durch CO bzw. H Eliminierung erhaltenen Bruchstücke formulieren (siehe *Fragmentierungsschema 1*, rel.Int. in Klammern).

Die anderen Substanzen folgen nach primärer Eliminierung der Substituenten als Keten oder dessen Homologe unter H-Wanderung dem gleichen Abbauschema.

Obwohl die 6- und die 8-Position von 7-Acetoxycumarin (**28**) ähnlich reaktiv erscheinen, führt FRIES-Verschiebung dieser Verbindung gewöhnlich nur zum 8-Acetylprodukt **29**⁴⁶⁾.





Fragmentierungsschema 1

Für diesen Reaktionsverlauf wird das α,β -ungesättigte Keton im Pyronring verantwortlich gemacht. Es aktiviert durch seinen Elektronenzug die 8-Stellung, denn bei der korrespondierenden 3,4-Dihydroverbindung **30** wird nach FRIES-Reaktion ausschließlich das 6-Acetylprodukt **31** isoliert⁴⁷⁾.

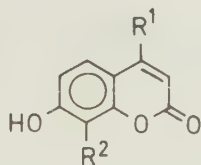


Um 8-Acylderivate zu erhalten, wurden daher die Cumarine **20** bis **27** der FRIES-Reaktion durch Verbacken mit Aluminiumtrichlorid bei Temperaturen von 120 - 170 °C unterworfen.

Es wurden dabei die Substanzen **32** bis **37** erhalten. Die Substanzen **24** und **25** ließen sich nicht umlagern (siehe *Tabelle 2*).

Obwohl die Reaktionsbedingungen mehrfach variiert wurden und auch in Lösung bei milden Temperaturen gearbeitet wurde, konnten nur die Ausgangssubstanzen oder das entacylierte Cumarin **19** zurückgewonnen werden. Die Rohprodukte zeigten im DC keine neuen Substanzflecken.

Durch die Verzweigung des Acylrestes in 2-Stellung scheint eine sterische Hinderung einzutreten, die die Einführung des Substituenten in die 8-Stellung verhindert.

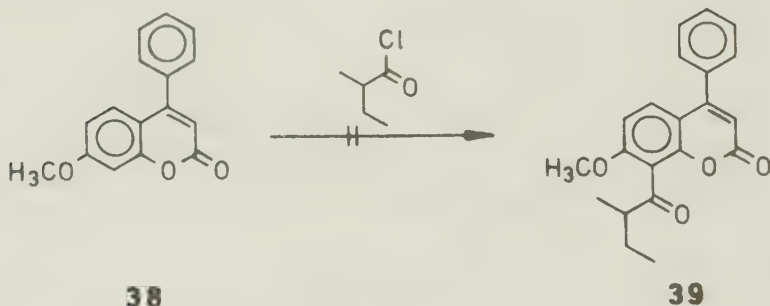


Substanz	aus Substanz	R ¹	R ²	Fp. / °C	OH-Proton im ¹ H-NMR (δ / ppm)
32	20	Methyl	Acetyl	166 - 68	11.80 ([D ₆]DMSO)
33	21	Phenyl	Acetyl	166 - 67	11.91 ([D ₆]DMSO)
34	22	Phenyl	Propionyl	167	13.75 (CDCl ₃)
35	23	Phenyl	Butyryl	153	13.67 (CDCl ₃)
36	26	Phenyl	i - Valeroyl	139	13.63 (CDCl ₃)
37	27	Phenyl	Benzoyl	215 - 25 Zers.	10.87 (CDCl ₃)

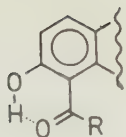
Tabelle 2

In Literaturübersichten über die FRIES-Reaktion^{46,48)} konnte kein Beispiel für die Verschiebung eines in 2-Stellung verzweigten Substituenten in ortho-Stellung zur Hydroxylgruppe gefunden werden.

Auch die direkte Einführung des Substituenten in die 8-Stellung vom 7-Methoxy-4-phenylcumarin (**38**) durch FRIEDEL-CRAFTS-Kondensation verlief erfolglos.



Die $^1\text{H-NMR}$ -Spektren (CDCl_3) der Verbindungen **32** bis **37** zeigen erwartungsgemäß kein Signal für das Proton am C-8. Ein weiterer Beweis für die gelungene FRIES-Verschiebung ist das Signal der freien Hydroxylgruppe, das hierbei $\delta = 10.8 - 13.9$ ppm (siehe *Tabelle 2*) zu finden ist. Das Signal ist mit D_2O austauschbar. Im Vergleich zum Signal der Hydroxylgruppe von Substanz **19** (10.5 ppm) liegen die Peaks bei tieferem Feld. Ihre Lage läßt auf Chelatisierung mit der Ketogruppe schließen.



Teilstruktur der Substanzen **32** bis **37**

Das setzt voraus, daß die Substanzen in der angegebenen Konfiguration vorliegen. Die wichtigsten ^1H -NMR-Daten für Substanz **36** sind in *Tabelle 7* angegeben.

Die IR-Spektren bestätigen die Chelatisierung der OH-Gruppe, da ein Signal für die OH-Valenzschwingung weder bei Messungen in fester Form (KBr) noch in Lösung (CHCl_3) gefunden werden kann. Das Fehlen dieses typischen Signals ist nur durch starke intramolekulare Wasserstoffbrücken zu erklären.

Auch die extrem niedrige Lage der Acylcarbonylschwingungen bei $1610 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ sichert das Vorhandensein der postulierten Strukturen. Die Zuordnung dieser Banden zu den Carbonylschwingungen geschieht in Übereinstimmung mit der Arbeit von CHATTERJEE und SEN⁴⁹⁾. Sie berichten auch die wichtigsten IR-Daten der Substanzen **32** und **40**.

Als Beispiel für die Substanzen mit Chelatbildung sei auf Seite 42 das IR-Spektrum der Substanz **36** in Chloroform abgebildet.

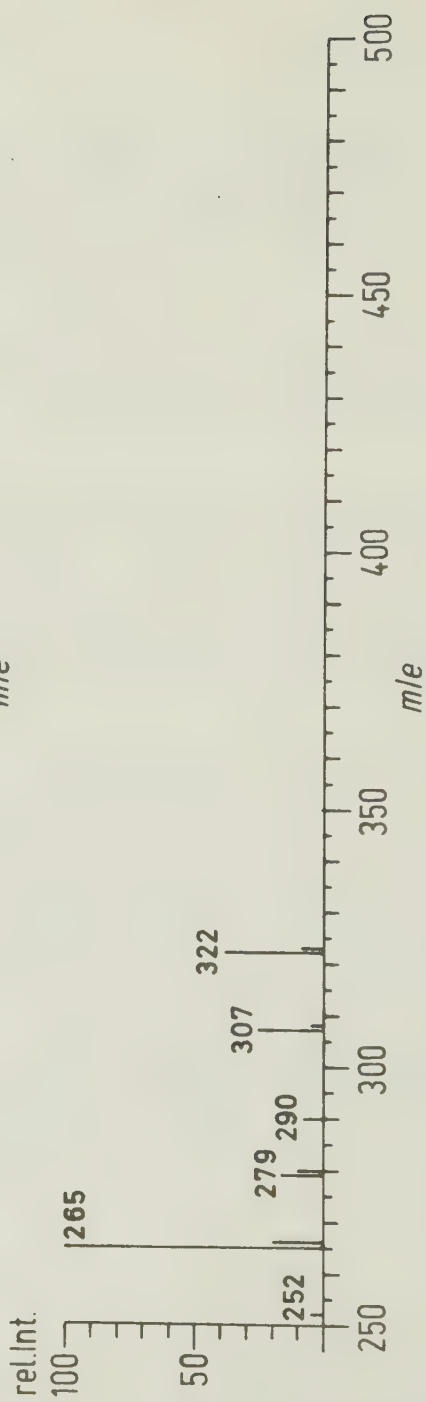
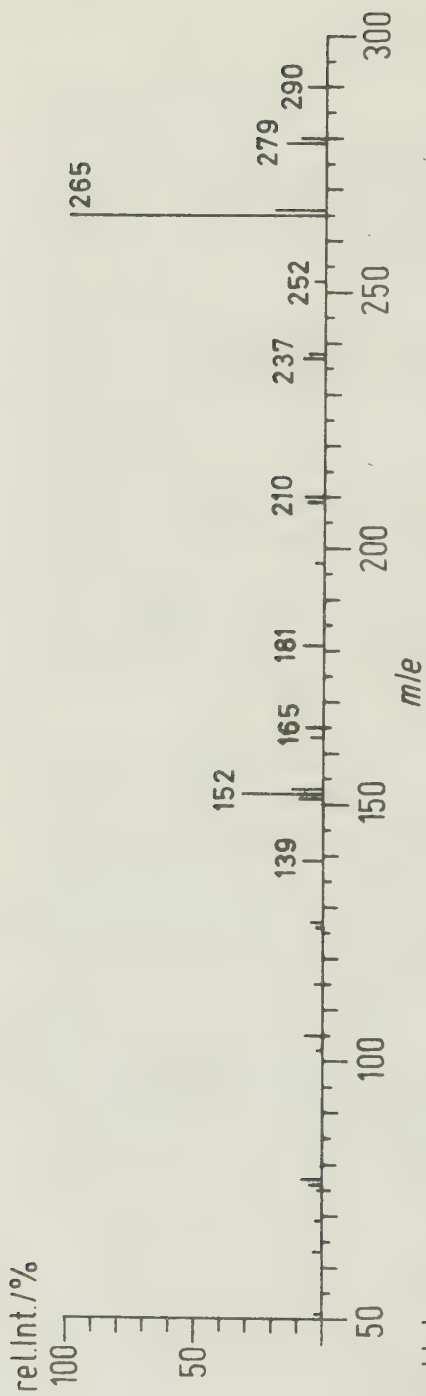
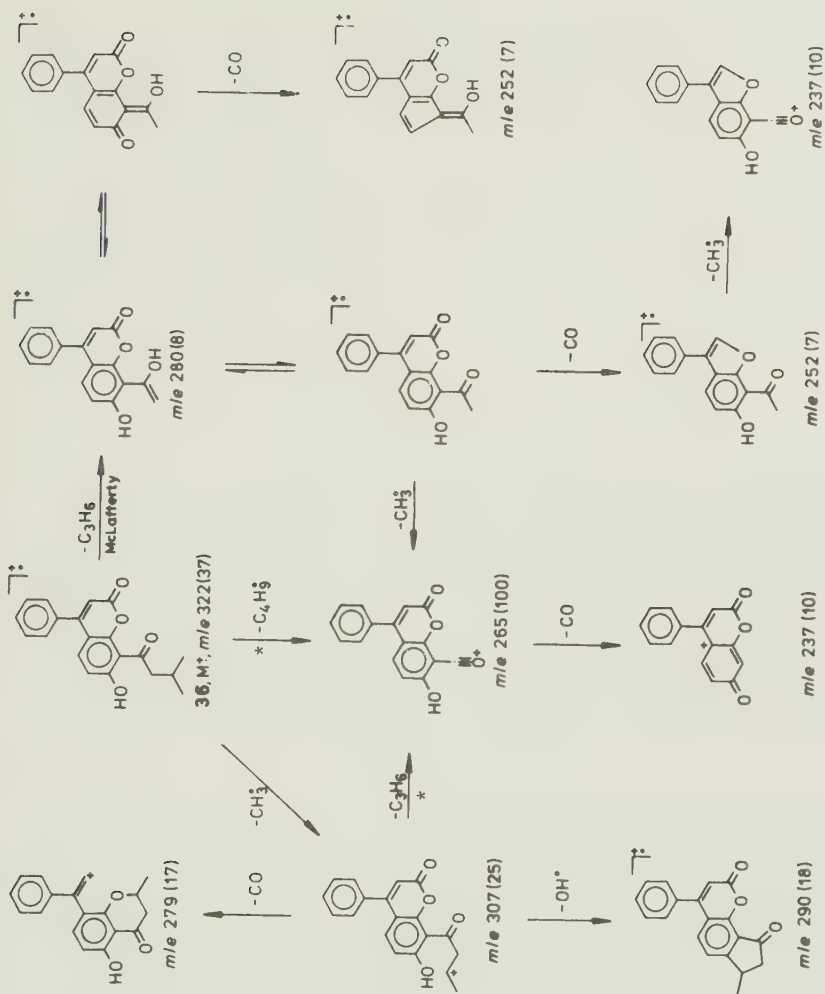


Abbildung 3: MS-Spektrum von 36



Fragmentierungsschema 2

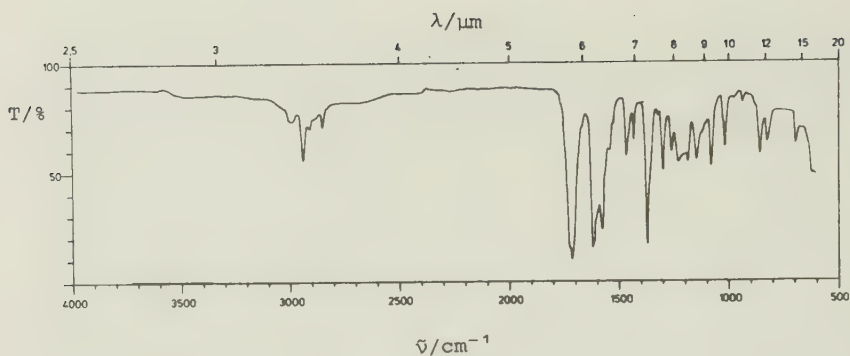


Abbildung 2: IR-Spektrum von **36** in CHCl_3

Der massenspektrometrische Abbau der Substanzen, die durch FRIES-Verschiebung entstanden sind, erfolgt primär durch Oniumspaltung zum Bruchstück mit m/e 265, anschließende CO Eliminierung für zum Ion bei m/e 237. Bei Substanz **36** sind neben diesem Abbau noch andere Spaltungen zu verfolgen (siehe *Fragmentierungsschema 2*, rel.Int. in Klammern, *Abbildung 3*).

Primäre Alkylspaltung zum Fragment-Ion m/e 307, gefolgt von einer CO bzw. OH-Eliminierung kann durch Ringbildung zu den Produkten m/e 279 bzw. 290 führen. Das Ion mit m/e 280 entsteht primär durch McLafferty-Umlagerung. Durch CO und CH_3 -Eliminierung kommt man ebenfalls zu einem Fragment-Ion m/e 237. Einige Abbauewege konnten durch metastabile Peaks gesichert werden. Sie sind im Schema durch * gekennzeichnet.

Der weitere Abbau, charakterisiert durch CO bzw. H⁺ Eliminierung, erfolgt offensichtlich analog Substanz **19** und zeigt Peaks bei *m/e* 209, 181, 165, 152 und 139.

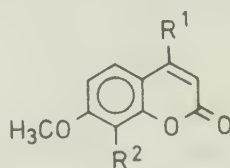
Da die durch Wasserstoffbrücken fixierte Ketofunktion in 8-Stellung der Substanzen **32** bis **37** einen größeren Abstand zum Lacton-carbonyl hat als für eine Wirkung als Antikoagulans von uns gefordert, sollte die Chelatisierung durch Methylierung der Hydroxylgruppe aufgehoben werden.

Die Methylierung erfolgte nach der CLAISEN'schen Carbonatmethode mit Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton⁵⁰⁾. Die Substanzen **19** sowie **32** bis **37** wurden dabei zu den Substanzen **38** und **40** bis **45** umgesetzt (siehe *Tabelle 3*).

Die spektralen Daten von Substanz **38** wurden bereits auf Seite 32 und 33 diskutiert.

Die methylierten Produkte sind in organischen Lösungsmitteln sehr gut löslich und ihre Fließpunkte sind durchweg niedriger als die der Vorgängersubstanzen.

Im ¹H-NMR-Spektrum liegen die Signale für die Methoxygruppe im erwarteten Bereich bei $\delta = 3.8 - 4.0$ ppm (siehe *Tabelle 3*). Es fällt auf, daß durch die Chelatisierung nach der FRIES-Verschiebung auch die Methyl- bzw. Methylenprotonen in α -Stellung zur



Substanz	aus Substanz	R ¹	R ²	Fp. / °C	OCH ₃ -Protonen im ¹ H-NMR (δ / ppm) (CDCl ₃)
38	19	Phenyl	H	114	3.87
40	32	Methyl	Acetyl	136 - 37	3.95
41	33	Phenyl	Acetyl	143	3.93
42	34	Phenyl	Propionyl	143	3.92
43	35	Phenyl	Butyryl	105 - 08	3.92
44	36	Phenyl	i-Valeroyl	88 - 90	3.87
45	37	Phenyl	Benzoyl	190 - 94	3.80

Tabelle 3

Carbonylgruppe eine Tieffeldverschiebung erfahren haben. Nach Methylierung der Hydroxylgruppe befinden sich diese Protonen bei höherem Feld (siehe Tabelle 4). Die Werte der aromatischen Protonen wurden kaum beeinflusst (siehe Tabelle 7). Es ist daher damit zu rechnen, daß die freie Drehbarkeit der Acylseitenkette wieder hergestellt ist.

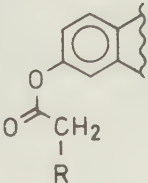
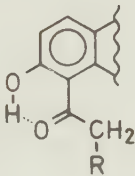
					
Substanz	R	-CH ₂ -	-CH ₂ -	-OH	-CH ₂ -
21/33/41	H	s 2.35 (3)	s 2.67 (3)	11.91 austb.	s 2.63 (3)
22/34/42	Methyl	q 2.67 (2) J = 7 Hz	q 3.53 (2) J = 7 Hz	13.75 austb.	q 2.93 (2) J = 7 Hz
23/35/43	Äthyl	t 2.60 (2) J = 7 Hz	t 3.37 (2) J = 7 Hz	13.67 austb.	t 2.90 (2) J = 7 Hz
26/36/44	i-Propyl	2.00 - 2.60 A ₂ B-System	d 3.23 (2) J = 7 Hz	13.63 austb.	d 2.77 (2) J = 7 Hz
19				10.5 austb.	

Tabelle 4

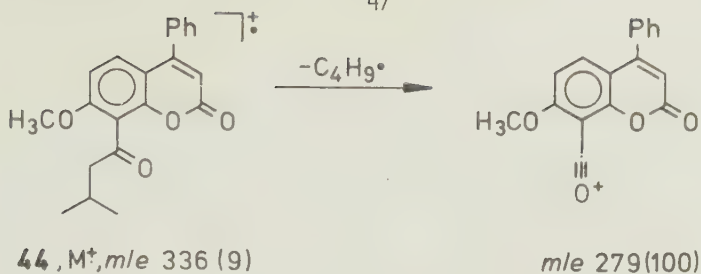
Während die 7-Hydroxycumarine **32** bis **36** im IR-Spektrum Acylgruppenabsorptionen bei 1610 - 1620 cm⁻¹ zeigen, liegen die der 7-Methoxycumarine **40** bis **44** bei 1685 - 1710 cm⁻¹. Da nach WOODS und WILLIAMS⁵¹⁾ Carbonylgruppen am Cumarinaromaten ohne Möglichkeit einer Wasserstoffbrückenbindung Banden bei 1690 - 1707 cm⁻¹ geben, sprechen die Werte der Substanzen **40** bis **44**

für eine vollständige Aufhebung der Chelatisierung der Keto-
gruppe. Eine Resonanzinteraktion der Ketogruppe mit der Methoxy-
gruppe, die zur Absorption bei niedrigerer Wellenzahl führt
(Acetophenon: 1680 cm^{-1} , 2-Methoxyacetophenon: 1665 cm^{-1}),
findet nicht statt. Dieser Befund steht in Übereinstimmung mit
der Arbeit von HEINERT und MARTELL⁵²⁾.

Durch Eingliederung in ein mesomeres System findet man die Benzoylketogruppe der Substanz **45** bei 1660 cm^{-1} .

Der massenspektrometrische Abbau zeigt für alle Substanzen mit
4-Phenylring einen Basispeak bei m/e 279, der durch Oniumspaltung
oder bei den Substanzen **43** und **44** durch McLafferty-Umlagerung
und Abspaltung der Äthermethylgruppe entsteht (siehe *Fragmentierungsschema 3*). Dieser Abbau wird bei den in der Seitenkette
bromierten Substanzen **51** und **52** zweifelsfrei nachgewiesen, da
er zu einem anderen m/e -Wert als die Oniumspaltung führt (siehe
Fragmentierungsschema 4, Seite 51).

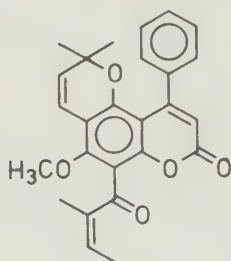
Durch anschließende CO und CH_3 -Eliminierung entsteht ein Radikal-Ion mit m/e 236. Weitere CO Eliminierungen führen zu Ionen mit m/e 208, 165, 152, 139.



Fragmentierungsschema 3

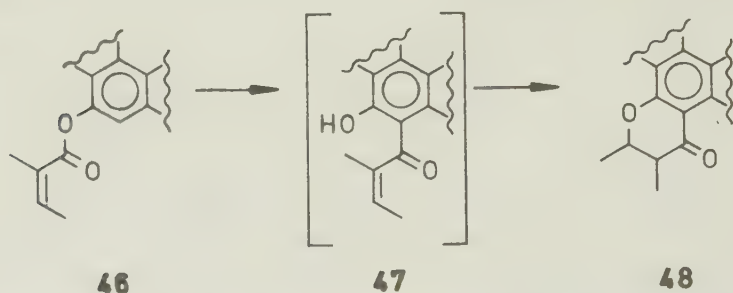
2.4. DARSTELLUNG VON 8-ENACYLCUMARINEN

α,β -Ungesättigte Ketone als Seitenkette in 8-Stellung der Cumarine interessierten wegen der Analogie zum Calophyllolid (**15**) besonders. Außer Substanz **45** mit dem Benzoylrest sollten weitere Enacylcumarine dargestellt werden.

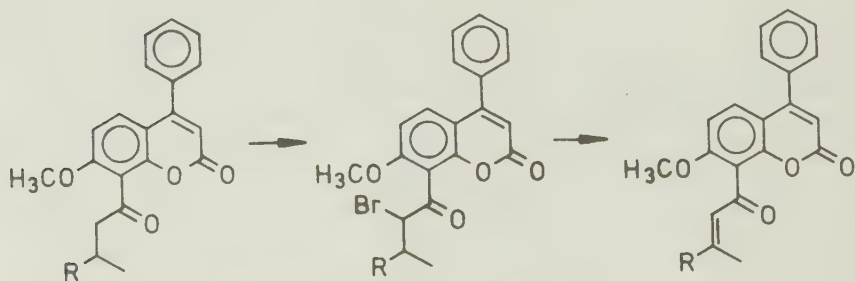


15

Die FRIES-Verschiebung α,β -ungesättigter Acylgruppen in 8-Stellung der Cumarine gelingt zwar, doch ist das entstehende ungesättigte Keton instabil. Durch Addition der 7-Hydroxygruppe an die Doppelbindung entsteht ein Dihydro- γ -pyron, wie Teilschritte der Dihydroinophyllolid-Synthese nach POLONSKY²⁸⁾ (**46** bis **48**) zeigen.



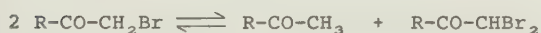
Die Doppelbindung sollte daher nach FRIES-Reaktion und Methylierung der Hydroxylgruppe durch Bromierung und Dehydrobromierung in die Seitenkette eingeführt werden (siehe *Schema 3*).



Schema 3

Da die FRIES-Verschiebung des 2-Methylbutyryl-Restes von Substanz **25** nicht gelang, kann der 2-Methylcrotonyl-Substituent des Calophyllolid auch auf diesem Wege nicht erhalten werden.

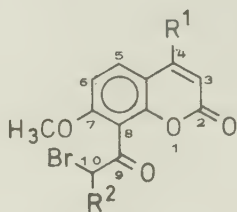
Die Bromierung in der Seitenkette ohne Beteiligung des Benzolkerns erfolgte nach ROSENMUND⁵³⁾ in Chloroform bei Raumtemperatur mit elementarem Brom. Es wurden die Substanzen **40** und **42** bis **44** umgesetzt. Während die Substanzen **42** bis **44** hauptsächlich die Monobromderivate bildeten, entstand aus Substanz **40** neben der Monobrom- zum großen Teil auch die Dibromverbindung. Das wird dadurch erklärt, daß sich in Gegenwart von Bromwasserstoff folgendes Gleichgewicht einstellt⁵⁴⁾:



Zur Optimierung der Ausbeuten wurde daher ein Ketonüberschuß eingesetzt. Um den sich bildenden Bromwasserstoff zu vertreiben, wurde im Stickstoffstrom gearbeitet. Die Gewinnung der Monobromverbindung erfolgte durch fraktionierte Kristallisation.

Durch Bromierung entstanden die Substanzen **49** bis **52** (siehe Tabelle 5).

Die Kristalle lösten sich gut in organischen Lösungsmitteln und zeigten die für α -Bromketone typische stark schleimhautreizende Eigenschaft.



Substanz	aus Substanz	R ¹	R ²	Fp. / °C	Proton am C-10 im ¹ H-NMR-Spektrum (δ / ppm) (CDCl ₃)
49	40	Methyl	H	188 - 89	s 4.57 (2)
50	42	Phenyl	Methyl	124 - 25	q 5.20 (1), J = 7 Hz
51	43	Phenyl	Äthyl	100 - 05	dd 4.95 (1), J = 6 u. 8 Hz
52	44	Phenyl	is-Propyl	120 - 25	d 4.95 (1), J = 6 Hz

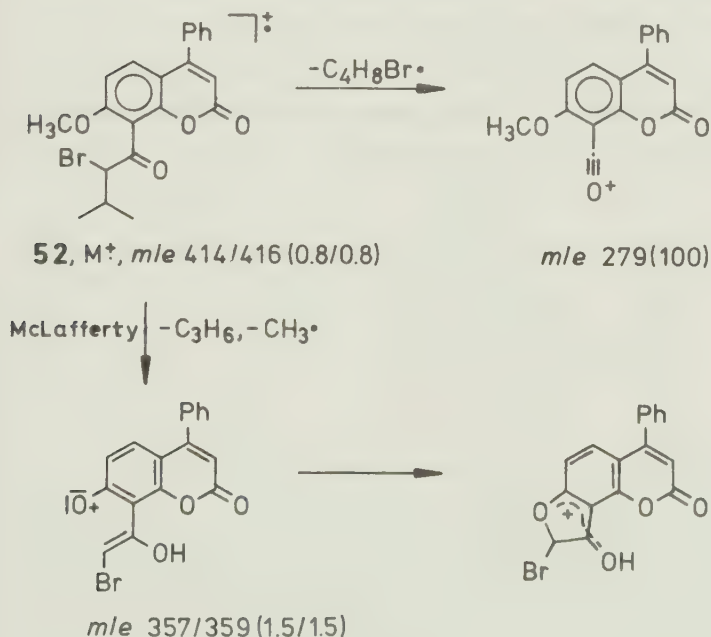
Tabelle 5

Im ¹H-NMR-Spektrum sind die α-Ketoprotonen durch den elektronenentschirmenden Effekt des Bromids zu tieferem Feld verschoben als bei den Ausgangssubstanzen (δ = 2.6 - 3.0 ppm) und befinden sich bei δ = 4.5 - 5.2 ppm (siehe Tabelle 5). Die Aufspaltung und Intensitäten der Signale zeigen, daß ein Proton in der Seitenkette weniger vorhanden ist. Die ¹H-NMR-Daten für Substanz **52** befinden sich in Tabelle 7 auf Seite 57.

Im Spektrum von Substanz **51** treten für das α-Ketoproton statt des erwarteten Triplets zwei Dubletts auf, was auf Behinderung der freien Drehbarkeit zurückgeführt werden kann.

Die Anwesenheit von Brom im Molekül ist im Massenspektrum durch den Isotopenpeak sichtbar. Die Molpeaks sind nur von geringer Intensität. Der Basispeak entsteht in allen Fällen durch Oniumspaltung an der Seitenkette und hat bei den Substanzen **50** bis **52** m/e 279, bei Substanz **49** mit der Methylgruppe in 4-Stellung entsprechend m/e 217. Der weitere Abbau dieser Cumarine erfolgt analog den vorhergehenden Substanzen.

Die Substanzen **51** und **52** haben ein γ -H Atom und zeigen durch McLafferty-Umlagerung und Abspaltung einer Methylgruppe außerdem Ionen bei m/e 357 und 359 (siehe *Fragmentierungsschema 4*).



Die Substanzen **50** bis **52** wurden dehydrobromiert. Als Dehydrohalogenierungsreagenz wurde das bicyclische Amidin 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) verwendet, welches als raumerfüllende organische Base zu schnellen Umsetzungen bei relativ geringen Temperaturen führt, wobei Substitutionsreaktionen vermieden werden. Grundlage für die Auswahl der Reaktionsbedingungen war eine Arbeit von OEDIGER und Mitarbeitern⁵⁵⁾.

Die Umsetzung der Substanzen **51** und **52** gelang durch 2 stündiges Erhitzen am Rückfluß in trockenem Benzol unter Stickstoffatmosphäre. Unter diesen Bedingungen und auch bei mildereren Temperaturen führte die Reaktion mit Substanz **50** nicht zu dem erwarteten Vinylketon. Das reaktionsfähige Produkt polymerisierte wahrscheinlich sofort, so daß nur ein dunkles Öl erhalten wurde. Dehydrohalogenierung mit Silberacetat nach AMSTUTZ und Mitarbeitern⁵⁶⁾ ergab nur Ausgangssubstanz.

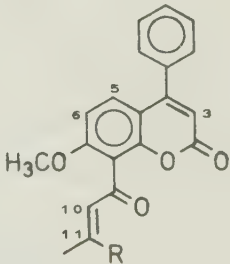
				
Substanz	aus Substanz	R	Fp. / °C	IR-Banden, ν C=O
53	51	H	163 - 66	1650 und 1710 cm^{-1}
54	52	Methyl	180 - 01	1660 und 1710 cm^{-1}

Tabelle 6

Für die gelungene Dehydrobromierung spricht, daß die Substanzen **53** und **54** chloroformische Bromlösung entfärben. Die Δ^3 -Doppelbindung des 4-Phenylcumarins reagiert bei Raumtemperatur nicht unter Bromaddition.

Die IR-Spektren beider Substanzen zeigen für die nun in ein konjugiertes System eingegliederte Ketogruppe eine Bande bei niedrigerer Wellenzahl ($1650 - 1660 \text{ cm}^{-1}$) als in den bromierten Verbindungen (1710 cm^{-1} für beide Carbonylgruppen).

Im ^1H -NMR-Spektrum der Substanz **54** (siehe *Tabelle 7*, Seite 57) findet man für das olefinsche Proton am C-10 ein Multipllett bei $\delta = 6.40 \text{ ppm}$. Die Methylgruppen liegen bei 2.00 und 2.30 ppm, wobei das Signal bei tieferem Feld dem der Carbonylgruppe zugewandten Methylrest zugeordnet wird.

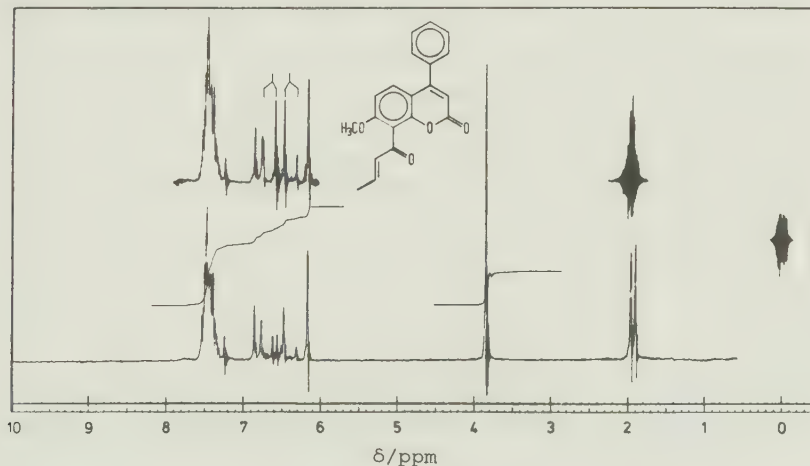


Abbildung 4: ^1H -NMR-Spektrum von **53** in CDCl_3 (100 MHz) (+ Entkopplung)

Im 100 MHz ^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3) der Substanz **53** findet man für die Methylgruppe am C-11 ein Dublett bei $\delta = 1.93$ ppm ($J = 6$ Hz), das durch allylische Kopplung leicht angespalten ist. Die Methoxygruppe bildet ein Singulett bei 3.85 ppm, das Proton am C-3 erscheint als Singulett bei 6.19 ppm. Das Proton am C-6 ist Teil eines AB-Systems und zeigt sich als Dublett bei 6.83 ppm ($J = 9$ Hz), der B-Teil, entsprechend dem Proton am C-5, befindet sich zusammen mit den anderen aromatischen Protonen bei 7.3 - 7.6 ppm.

Die Protonen am C-10 und C-11 bilden mit der benachbarten CH_3 -Gruppe ein ABX_3 -System, wobei der AB-Teil der Signalgruppe bei 6.2 - 6.8 ppm zugeordnet wird. Eine Kopplungskonstante kann nicht entnommen werden. Aus der Lage der Methylgruppe bei 1.93 ppm kann angenommen werden, daß sie der Carbonylgruppe abgewandt ist und daher die olefinischen Protonen transständig sind. Um genaue Auskunft darüber zu erhalten, wurde das ABX_3 -System durch Einstrahlen bei der Methylgruppe zum AB-System vereinfacht. Aus diesem Spektrum kann eine Kopplung von 16 Hz abgelesen werden, die eine trans-Stellung der Protonen beweist (siehe *Abbildung 4*)[†].

[†] Für die Aufnahme der 100 MHz ^1H -NMR-Spektren danke ich Herrn Dr. K. Roth vom Institut für Organische Chemie der FU Berlin.

In den Massenspektren der Substanzen **53** und **54** ist neben der erwarteten Oniumspaltung zu m/e 279 Abspaltung einer Methoxygruppe zu beobachten, die bei Substanz **54** zum Basispeak bei m/e 303 und bei Substanz **53** zu m/e 289 (12 %) führt. Ringbildung mit der Seitenkette unter Aufrichtung der Doppelbindung kann das Fragment-Ion stabilisieren. Der weitere Abbau erfolgt durch CO Eliminierungen.

Eine Besonderheit des massenspektrometrischen Abbaus von **53** und **54** liegt in der Eliminierung von $\text{CO}_2/\text{H}\cdot$ aus dem Molekül-Ion, welche bei den bisher diskutierten Substanzen nicht zu beobachten war und in der Literatur für Cumarine nicht beschrieben ist.

Diese Fragmentierung ist durch Hochauflösung und das Vorhandensein eines metastabilen Peaks gesichert. Als Fragment-Ion wird ein Fluoryliden-Kation vorgeschlagen, welches nach $\text{CO}_2/\text{H}\cdot$ Eliminierung aus dem Lactonring analog dem Abbau von Triphenylmethyläthern nach DJERASSI und Mitarbeitern⁵⁷⁾ oder dem Abbau von Stilben nach GÜSTEN und Mitarbeitern⁵⁸⁾ unter H-Wanderung formuliert wurde. Dafür spricht, daß das Fluorenyl-Ion (m/e 165) normalerweise beim Abbau der 4-Phenylcumarine entsteht und auch in diesem Spektrum vorhanden ist.

Ringbildung der Seitenkette mit dem Carbonium-Ion wie beim Fragment-Ion mit m/e 303 ist wahrscheinlich, da $\text{OCH}_3\cdot$ bzw. $\text{CO}_2/\text{H}\cdot$

Eliminierung nur eintritt, wenn diese Ringbildung möglich ist.

Im *Fragmentierungsschema 5* der Substanz **54** sind metastabile Peaks durch * gekennzeichnet. Die durch Hochauflösung gesicherte Summenformel der wichtigsten Fragment-Ionen ist angegeben.

Abbildung 5 zeigt das zugehörige Massenspektrum[†].

Als Beispiel für die Lage der Protonen im ¹H-NMR-Spektrum nach den einzelnen Reaktionsschritten sind in *Tabelle 7* auf Seite 57 die Spektren-Daten der Verbindungen **19, 26, 36, 44, 52** und **54** angegeben. Die homologen Verbindungen zeigen ähnliche Werte.

† Für die Aufnahme des hochaufgelösten MS-Spektrums sowie Hilfe bei der Interpretation desselben danke ich Herrn Dr. G. Holzmann vom Institut für Organische Chemie der FU Berlin.

Substanz (Lsgmittel)	CH ₃	H am C-11	H am C-10	OCH ₃	H am C-3	H am C-6	H am C-5	Aromat	OH am C-7
19 ([D ₆]DMSO)					s 6.10 (1)	6.6 - 6.9 AB-System, J = 2 Hz	d 7.25 (1) J = 9 Hz	s 7.50 (5) breit	s 10.5 (1) breit
26 (CDCl ₃)	d 1.05 (6) J = 7 Hz	1.8 - 2.6 AB-System, J = 7 Hz			s 6.15 (1)	d 6.88 (1) J = 2 Hz	d 7.47 (1) J = 9 Hz	s 7.50 (5) breit	
36 (CDCl ₃)	d 1.08 (6) J = 7 Hz	m 2.30 (1) J = 7 Hz	d 3.25 (2) J = 7 Hz		s 6.22 (1)		d 7.50 (1) J = 9 Hz	s 7.50 (5) breit	s 13.63 (1)
44 (CDCl ₃)	d 1.00 (6) J = 7 Hz	m 2.30 (1) J = 7 Hz	d 2.77 (2) J = 7 Hz	s 3.87 (3)	s 6.17 (1)		d 7.46 (1) J = 9 Hz	s 7.50 (5) breit	
52 (CDCl ₃)	d 1.18 (6) J = 6 Hz	m 2.50 (1) J = 6 Hz	d 4.95 (1) J = 6 Hz	s 3.93 (3)	s 6.18 (1)		d 7.50 (1) J = 9 Hz	s 7.50 (5) breit	
54 (CDCl ₃)	d 2.00 (3) d 2.30 (3) J = 1 Hz	m 6.40 (1) J = 1 Hz	s 3.92 (3)	s 6.20 (1)		d 6.88 (1) J = 9 Hz	d 7.42 (1) J = 9 Hz	s 7.50 (5) breit	

Tabelle 7

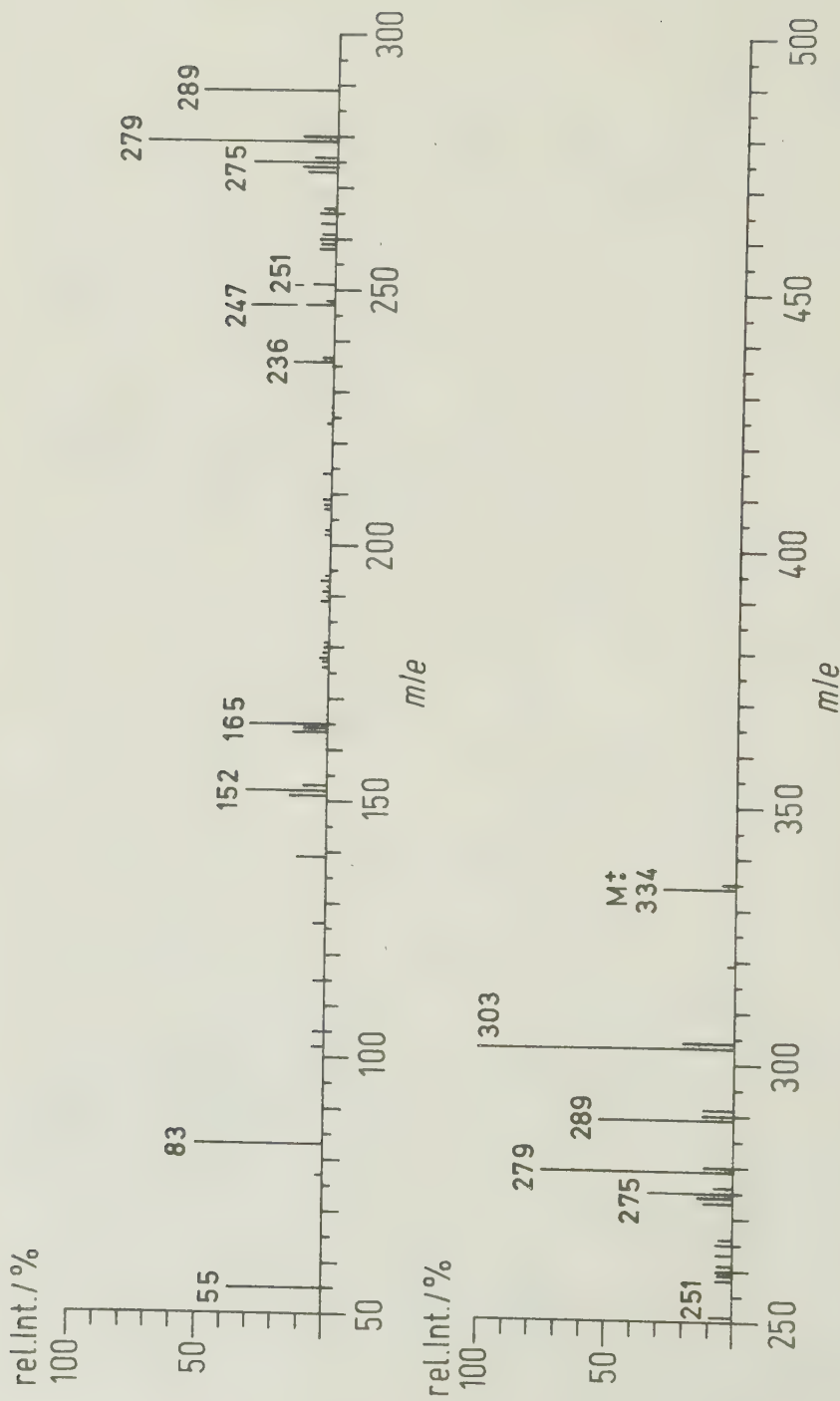
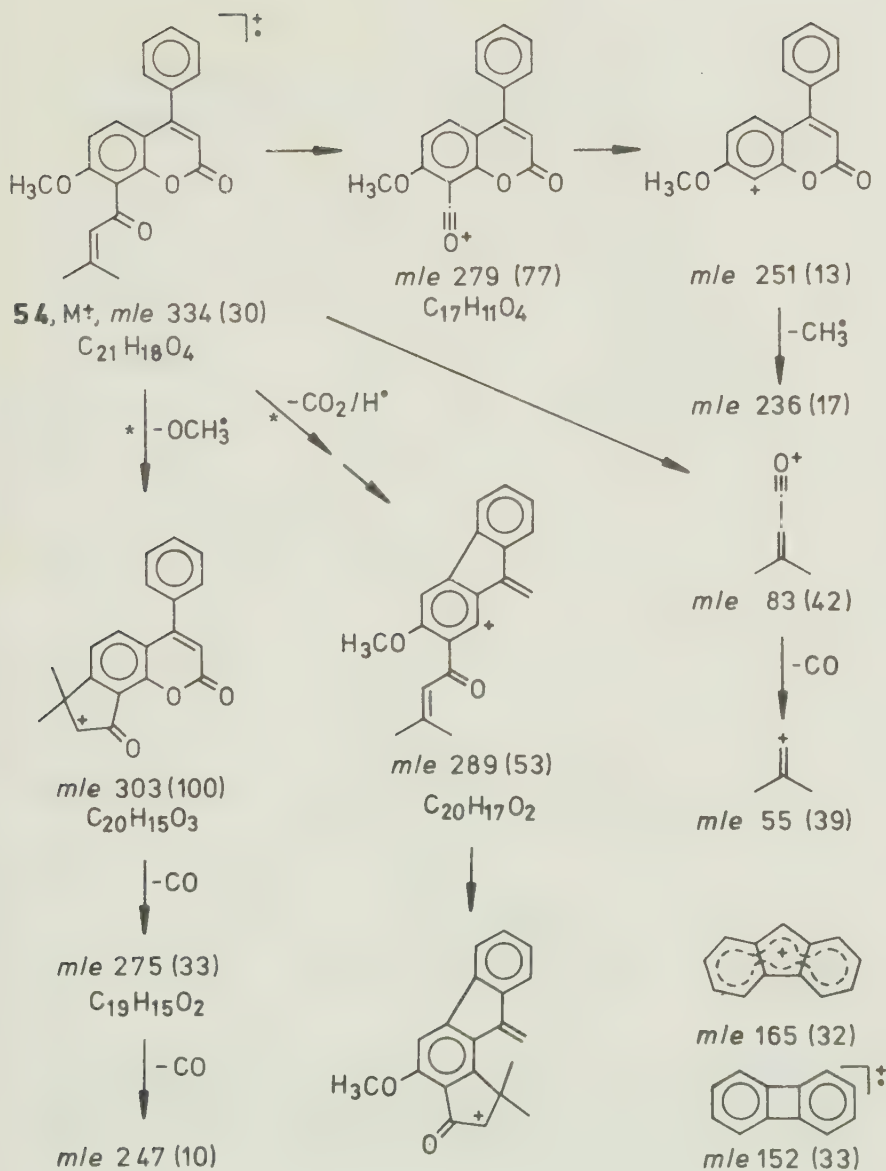
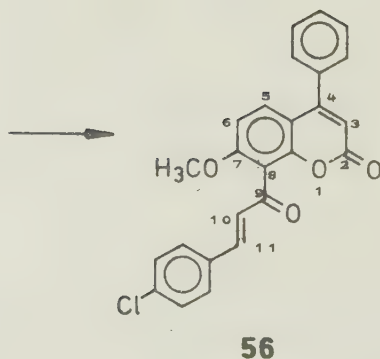
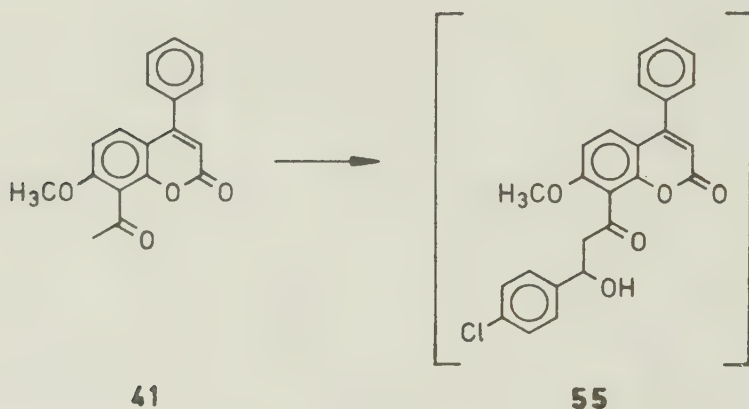


Abbildung 5: MS-Spektrum von 54



Fragmentierungsschema 5

Ein weiteres α,β -ungesättigtes Keton in der Cumarinseitenkette wurde durch Aldol-Addition von Substanz **41** mit p-Chlorbenzaldehyd dargestellt.



Die Darstellung erfolgte nach der Vorschrift im Organikum⁵⁹⁾ im alkalischen Milieu, doch genügte die Verwendung 4proz. Kalilauge.

Die isolierte Substanz **56**, ein amorphes weißes Pulver, hatte einen Fließpunkt von 208 °C.

Im IR-Spektrum findet man Banden für die Carbonylgruppen bei 1710 und 1640 cm^{-1} , wobei analog den Substanzen **53** und **54** das Signal bei niedrigerer Wellenzahl der Ketogruppe zugeschrieben wird, die nun in ein konjugiertes System eingegliedert ist.

OCH_3	H am C-3	H am C-6	H am C-10	restliche Protonen
s 3.90 (3)	s 6.20 (1)	d 6.88 (1) J = 9 Hz	d 6.97 (1) J = 16 Hz	m 7.2 - 7.7 (12) breit

Tabelle 8: ^1H -NMR-Daten von **56** (δ/ppm) (CDCl_3)

Die Zuordnung der ^1H -NMR-Signale erfolgte erst nach zusätzlicher Aufnahme eines 100 MHz Spektrums, da die chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen am C-6 und C-10 vorher nicht eindeutig zuzuordnen waren. Dieses wurde durch Änderung des Verhältnisses von $J/\Delta\nu$ im 100 MHz Spektrum möglich. Durch die Kopplungskonstante des Protons am C-10 von 16 Hz ist die trans-Stellung der olefinischen Protonen bewiesen. Der benachbarte Wasserstoff liegt als vinyloges Aldehydproton zusammen mit den aromatischen Protonen bei tieferem Feld.

Im MS-Spektrum zeigt sich die Anwesenheit von Chlor durch den Isotopenpeak des Molekül-Ions und einiger Abbauprodukte. Im Gegensatz zu den anderen α,β -ungesättigten Seitenkettencumarinen

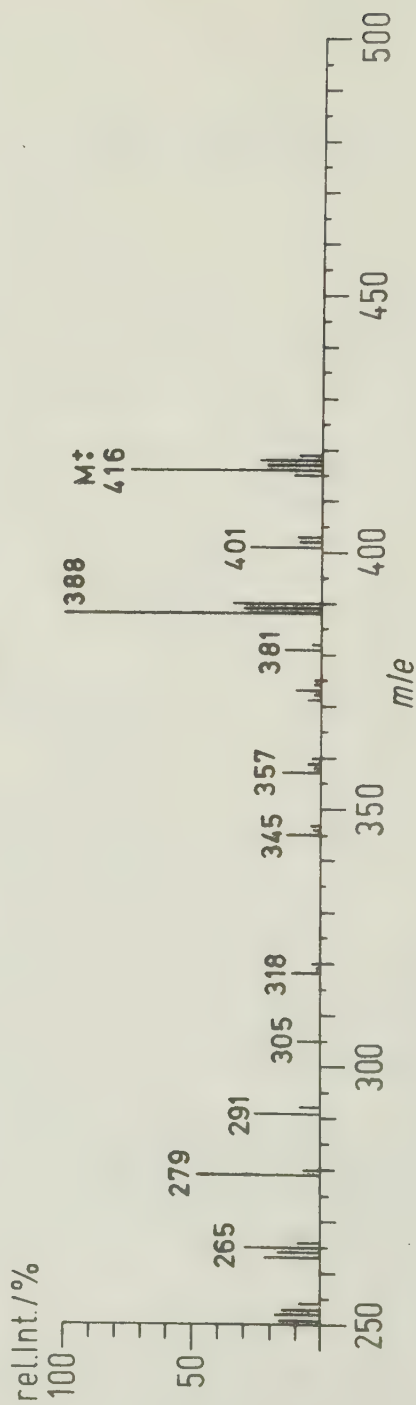
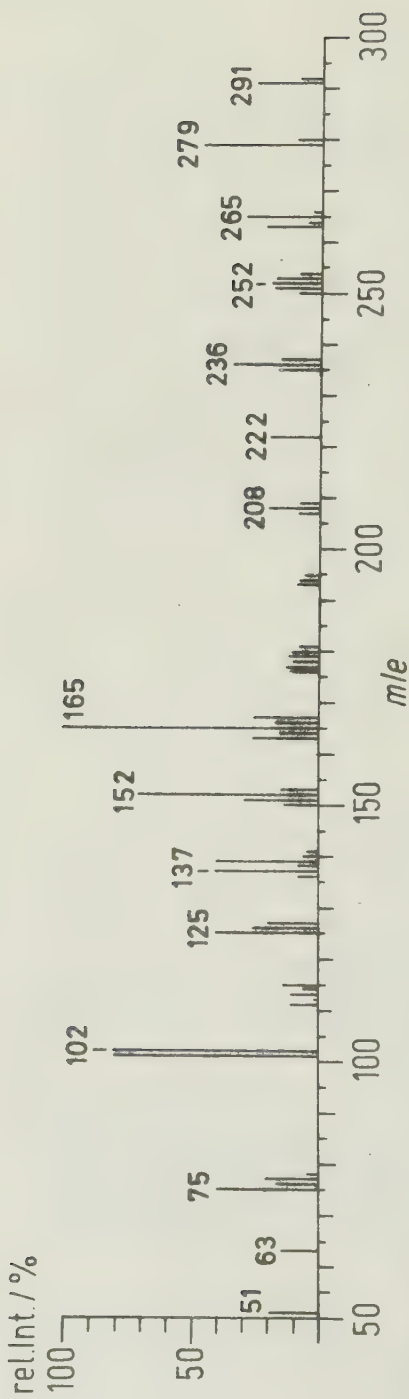
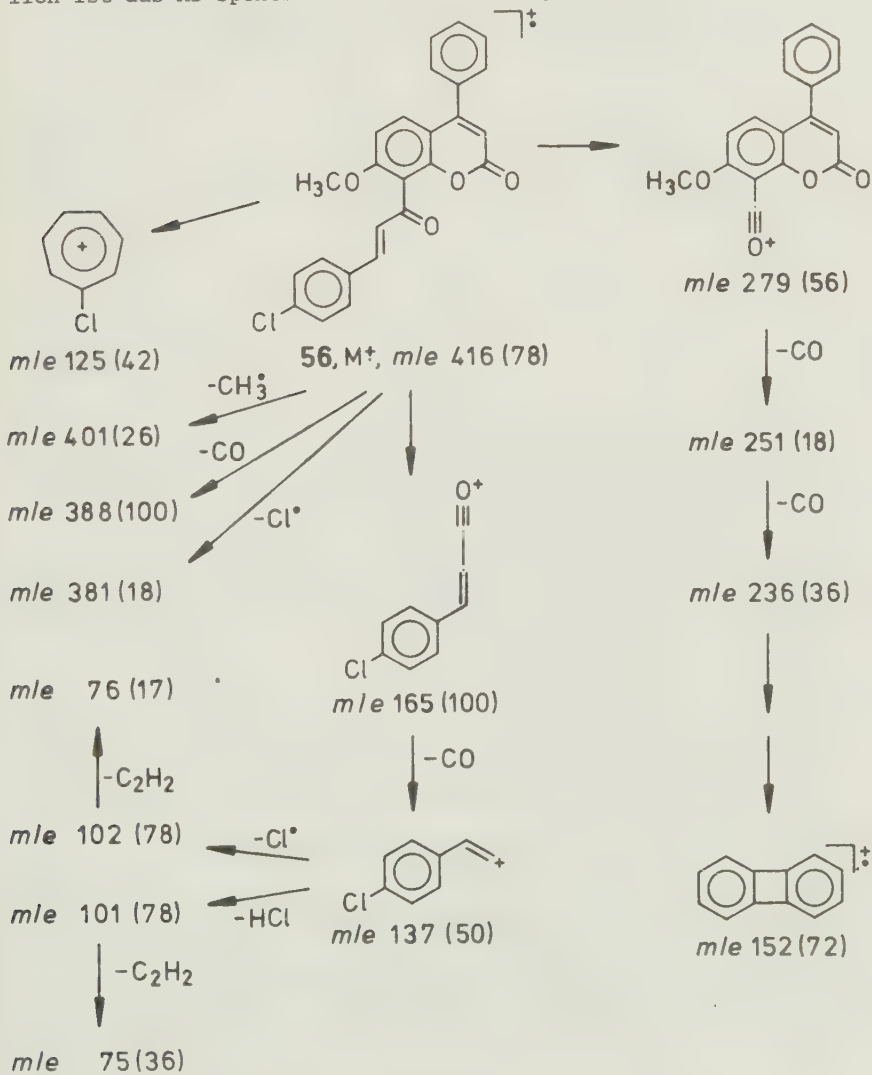


Abbildung 6: MS-Spektrum von 56

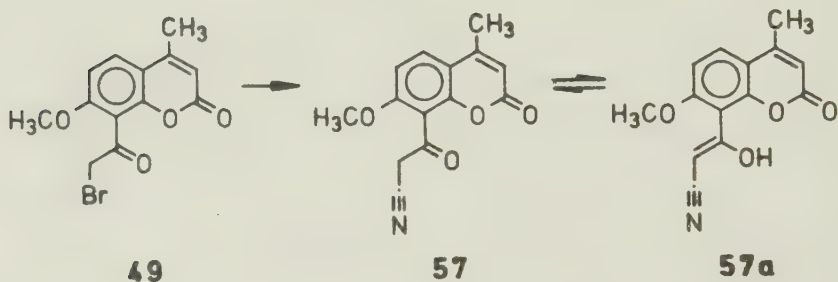
ist keine $\text{CO}_2/\text{H}^\bullet$ Eliminierung zu beobachten. Die wichtigsten Abbauewege sind im *Fragmentierungsschema 6* skizziert. Zusätzlich ist das MS-Spektrum dieser Verbindung abgebildet.



Fragmentierungsschema 6

2.5. EINFÜHRUNG UND ALKYLIERUNG DES CYANACETYLRESTES IN 8-STELLUNG

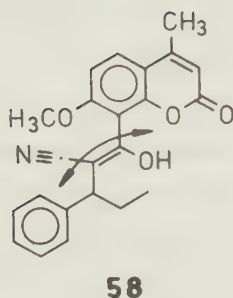
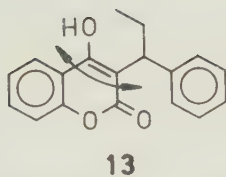
Aus Substanz **49** wurde das β -Ketonitril **57** hergestellt.



Durch die Einführung eines stark negativen Substituenten in β -Stellung zum Keton wurde die Enolisierungstendenz verstärkt. Es interessierten dabei Auswirkungen auf eine eventuelle gerinnungsphysiologische Wirkung, da auch die wirksamen 4-Hydroxycumarine eine Enolstruktur besitzen.

Durch Alkylierung der Substanz **57** mit Phenylpropylbromid sollte in 8-Stellung eine dem Marcumar® (**13**) analoge Teilstruktur entstehen, die nach KRALT und CLAASSEN²⁰⁾ für die Affinität zum Rezeptor verantwortlich ist (siehe Strukturformel **58**).

Der Austausch des Bromatoms durch die Nitrilgruppe erfolgte nach FRIEDMANN und SHECHTER⁶⁰⁾ mit Natriumcyanid in DMSO bei niedrigen Temperaturen (30 - 40 °C). DMSO ist eines der besten



organischen Lösungsmitteln für Natriumcyanid. Seine aprotische Natur bewirkt eine Reaktivitätserhöhung des Cyanid-Ions, wodurch sich optimale Umsetzungsbedingungen ergeben⁶¹⁾. Durch Eingießen in verdünnte Salzsäure konnte ein amorphes, gelbes Pulver isoliert werden, das bei 163 °C unter Zersetzung schmolz.

CH ₃	CH ₂	OCH ₃	H am C-3	H am C-6	H am C-5
d 2.43 (3)	s 3.97 (2)	s 4.00 (3)	d 6.20 (1)	d 7.00 (1)	d 7.74 (1)
J = 1 Hz	austb.		J = 1 Hz	J = 9 Hz	J = 9 Hz

Tabelle 9: ¹H-NMR-Daten von **57** (δ/ppm) (CDCl₃)

Das in CDCl₃ aufgenommene Spektrum zeigt für die beiden Seitenkettenprotonen ein Singulett bei δ = 3.97 ppm, das mit D₂O austauschbar ist. Die Lage und Gleichwertigkeit der Protonen zeigt, daß die Ketoform vorliegt. In [D₆]DMSO wird kein Spektrum mit befriedigender Auflösung erhalten. Es ist anzunehmen, daß hier eine Gleichgewichtsreaktion zwischen der Keto- und der Enolform

und Wasserstoffbrücken zum Lösungsmittel sich ausbilden können, so daß keine einheitliche Struktur im Spektrum festgehalten werden kann.

Im Gegensatz zu β -Diketonen neigen β -Ketonitrile, die wegen der Linearität der Nitrilgruppe nicht zur Bildung von intramolekularen Wasserstoffbrücken fähig sind, in polaren Lösungsmitteln wie z.B. DMSO zur Enolisierung, die durch intermolekulare Wasserstoffbrücken mit den Lösungsmittelmolekülen stabilisiert wird⁶²⁾.

Das IR-Spektrum zeigt eine schwache Nitrilbande bei 2260 cm^{-1} , im MS-Spektrum erfolgt nach Oniumspaltung zum Basispeak bei $m/e\ 217$ der Abbau des Cumaringrundgerüsts.

Schwierigkeiten der Alkylierung von Substanz **57** lagen in der Temperaturempfindlichkeit des β -Ketonitrils, der Unlöslichkeit des Nitrilsalzes in organischen Lösungsmitteln und besonders in der Raumerfüllung und Reaktionsträgheit des Phenylpropylbromids.

Alkylierungsversuche mit Natriumäthylat bei Siedehitze führten zur Zerstörung des Nitrils, Umsetzung mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak ließ zwar das Natriumsalz des Nitrils **57** entstehen, erkenntlich an einer orangefarbenen Fällung der vorher gelben Lösung, doch fand keine weitere Umsetzung statt. Dies wurde auf

die niedrigen Reaktionstemperaturen beim Arbeiten in flüssigem Ammoniak (-50 bis -70 °C) zurückgeführt, doch auch in Dioxan oder Tetrahydrofuran fand bei Siedehitze - wegen zu geringer Löslichkeit des Salzes, wie vermutet wurde - keine Umsetzung statt. Analog der Darstellung des Nitrils und in Anlehnung an eine Arbeit von BLOOMFIELD⁶³⁾ über die Alkylierung von Malon-dinitril in DMSO wurde schließlich auch hier wieder dieses polare, aprotische Lösungsmittel verwendet.

Dabei wirkt DMSO nicht nur lösend, sondern erhöht gegenüber protischen Solventien durch geringe Solvatisierung der Anionen ihre Reaktivität als nukleophiles Reagenz⁶⁴⁾.

Die Reaktion wurde mit Natriumhydrid durchgeführt, da bei Verwendung von Alkoholaten Bildung von Imidoestern aus der Nitrilgruppe beobachtet wurde⁶³⁾. Da bei Raumtemperatur keine Umsetzung erfolgte, wurde auf 70 °C erwärmt. Es konnte in geringer Ausbeute ein Produkt isoliert werden, dessen ^1H -NMR-Spektrum *Abbildung 7* zeigt.

Das Triplett bei $\delta = 1.00$ ppm entsprechend 3 Protonen und das Multiplett bei 1.95 ppm ($J = 7$ Hz) entsprechend 2 Protonen können der Äthylgruppe des eingeführten Restes zugeordnet werden. Das Dublett bei 2.40 ppm gehört zur Methylgruppe in 4-Stellung des Cumarins die mit dem olefinischen Proton in 3-Stellung koppelt ($J = 1$ Hz). Das Signal dieses Protons liegt bei 6.25 ppm.

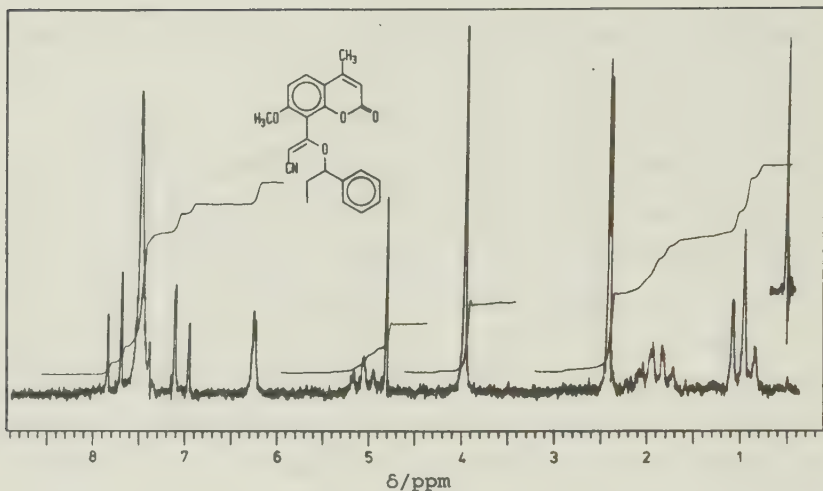


Abbildung 7: ^1H -NMR-Spektrum von **59** in CDCl_3 (60 MHz)

Die aromatischen Protonen des Cumaringerüsts mit einer ortho-Kopplung $J = 9 \text{ Hz}$ liegen bei 7.16 und 7.80 ppm. Der Phenylring zeigt ein breites, angespaltenes Singulett bei 7.84 ppm. Für die Methinprotonen in der Seitenkette werden ein Dublett und ein Quartett erwartet. Statt dessen findet man ein Singulett bei 4.83 ppm und ein Triplett bei 5.10 ppm. Diese Signale lassen sich nur erklären, wenn man davon ausgeht, daß O-Alkylierung (**59**) und nicht C-Alkylierung (**58**) eingetreten ist, wobei das Singulett dem olefinischen Proton und das Triplett dem Proton am C-1 des Phenylpropylrestes zugeordnet werden.

Für das olefinische Proton wurden nach PASCUAL, MEIER und SIMON⁶⁵⁾ bei cis- bzw. trans-Stellung des Aromaten die unten angegebenen Werte errechnet.

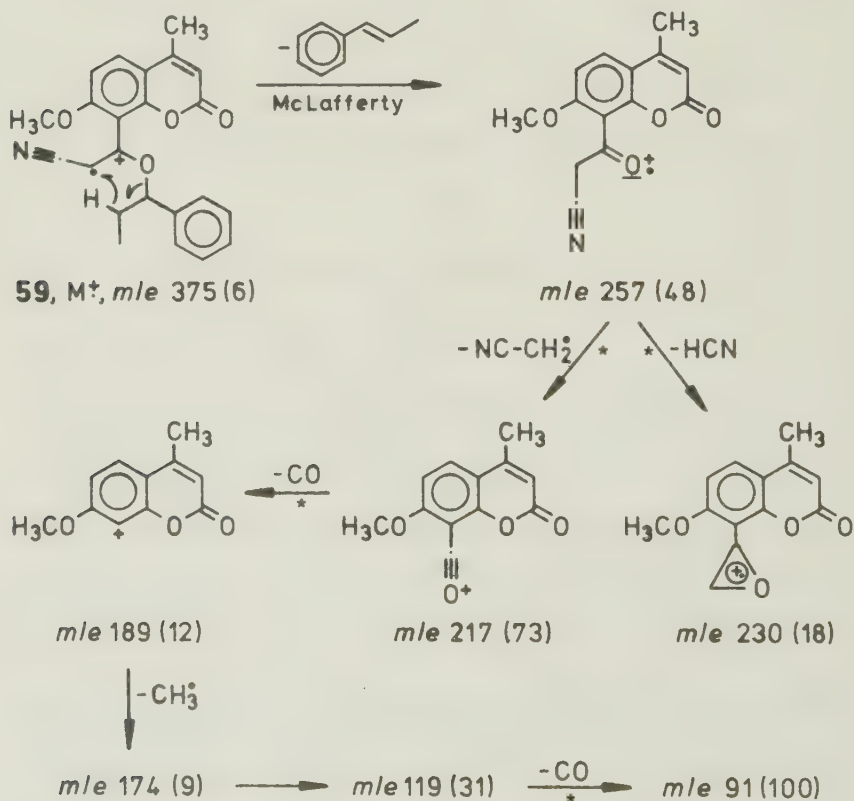
	5.28		5.28
CN	.23	CN	.23
O-R cis	- 1.06	O-R trans	- 1.28
Ar trans	- 0.10	Ar cis	.37
	4.35		4.60

Der gefundene Wert bei 4.83 ppm bestätigt die cis-Stellung des Aromaten.

Aufgrund sterischer Hinderung war offensichtlich die Einführung des Phenylpropylrestes in die Seitenkette nur durch O-Alkylierung zu erreichen. Vermehrte Bildung von O-Alkylprodukten in DMSO ist in der Literatur häufig beschrieben und wird von LE NOBLE und PUERTA⁶⁶⁾ auf die geringe Solvatisierung des Enolanions in polaren Lösungsmitteln zurückgeführt. C-Alkylierung ambidenter Anionen erfolgt nur, wenn der Sauerstoff stark solvatisiert ist. Nach MARTIN und HAUTHAL⁶⁷⁾ scheint trotzdem im allgemeinen C-Alkylierung von Keto-Enol-Systemen in DMSO etwas bevorzugt.

Im IR-Spektrum ist die Nitrilbande im Vergleich zu der von Substanz **57** stärker und liegt bei 2210 cm^{-1} bei niedriger Wellenzahl. Beides ist typisch für Nitrile in konjugierten Systemen.

Im MS-Spektrum findet man den Molpeak bei m/e 375. Der Abbau (siehe *Fragmentierungsschema 7*) ist gekennzeichnet durch McLafferty-Umlagerung, Oniumspaltung, HCN-, CO- und CH_3 -Eliminierungen. Basispeak ist das Tropyliumion bei m/e 91. Die Fragmentierungswege, die durch metastabile Peaks gesichert sind, sind durch * gekennzeichnet.

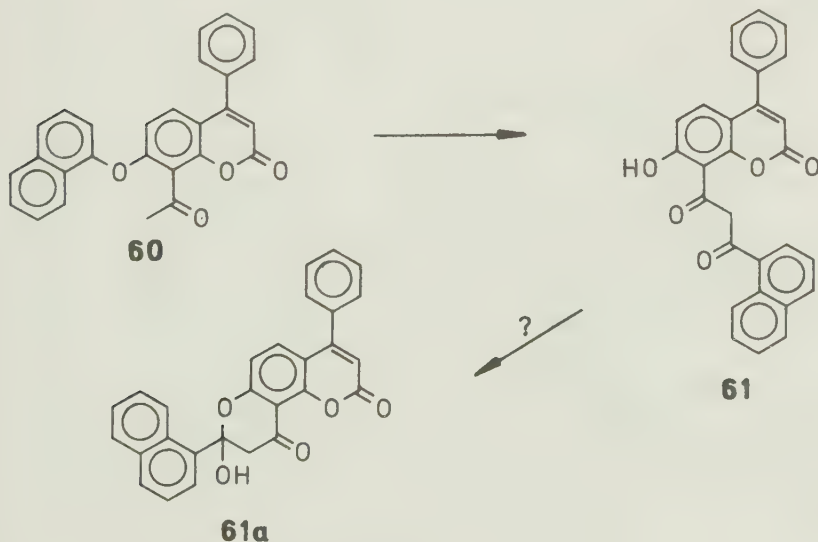


Fragmentierungsschema 7

2.6. DARSTELLUNG VON 1-(1-NAPHTHYL)-3-[8-(7-HYDROXY-4-PHENYL-CUMARYL)]PROPAN-1,3-DION (**61**)

Im Hinblick auf das Struktur-Wirkungs-Postulat von CHMIELEWSKA und CIESLAK²²⁾ (Bildungsmöglichkeit eines Hemiketals) interessierte das in der Literatur beschriebene 1-(1-Naphthyl)-3-[8-(7-hydroxy-4-methylcumaryl)]propan-1,3-dion, welches durch Acylierung des 8-Acetyl-7-hydroxy-4-methylcumarins und anschließende BAKER-VENKATARAMAN-Umlagerung hergestellt worden war^{6a)}. Hemiketalbildung mit anschließender Wasserabspaltung ist in derselben Literaturstelle beschrieben und unter milden Bedingungen durchführbar.

Analog zu diesen Substanzen wurden die 4-Phenylverbindungen **60** und **61** dargestellt.

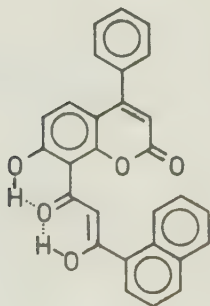


Die gelungene Umsetzung wird durch die spektrometrischen Daten bestätigt.

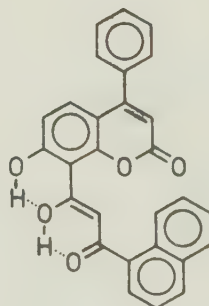
Substanz	CH ₃	H am C-3	H am C-6	übrige Protonen	Aromat am C-4	OH
60	s 2.78 (3)	s 6.43 (1)	d 7.24 (1) J = 9 Hz	m 7.5-9.2 (8) breit	s 7.56 (5) breit	--
61	--	s 6.20 (1)	d 6.87 (1) J = 9 Hz	m 7.3-8.8 (9) breit	s 7.50 (5) breit	s 13.75 (1) austb.

Tabelle 10: ¹H-NMR-Daten von **60** und **61** (δ/ppm) (CDCl₃)

Im ¹H-NMR-Spektrum der Substanz **61** werden im Alkylbereich keine Signale gefunden, daher ist von einer Enolisierung der Diketostruktur auszugehen, wobei ein durchkonjugiertes System entsteht.



61b



61c

Im Spektrum findet man nur ein Signal entsprechend einer Hydroxylgruppe bei $\delta = 13.75$ ppm, die der Hydroxylgruppe am Aromaten zugeschrieben wird. Das Molekül befindet sich offenbar in raschem Wechsel zwischen beiden möglichen Enolformen der Diketostruktur (**61b** und **61c**), so daß für das zweite OH-Proton kein Signal gefunden werden kann. Das olefinische Proton befindet sich im Aromatenbereich.

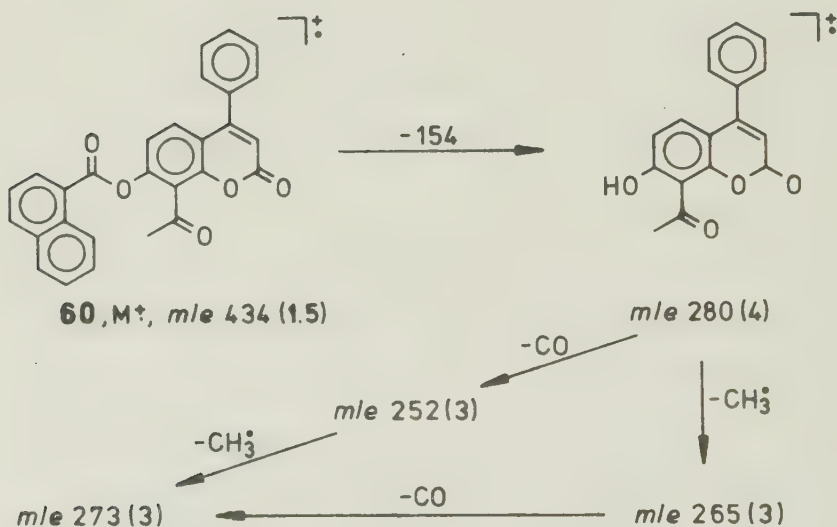
Substanz	Fp. / °C	ν C=O (cm^{-1})	ν C=C (cm^{-1})
60	172 - 74	1680 - 1750	1545 - 1610
61	193 - 95	1700 - 1740	1500 - 1620

Tabelle 11

Im IR-Spektrum findet man aufgrund von Chelatisierung der Hydroxylgruppen auch bei Substanz **61** keine OH-Banden. Im Bereich der C=O Valenzschwingung befindet sich nur ein relativ schmales Signal bei $1700 - 1740 \text{ cm}^{-1}$ für die Lactoncarbonylgruppe. Die enolisierten Carbonylgruppen erfuhren durch Polarisierung infolge Konjugation offenbar eine Tieffeldverschiebung in den Bereich der C=C Valenzschwingungen, wo man ein einziges breites Signal bei $1500 - 1620 \text{ cm}^{-1}$ findet. Das entspricht der Lage der chelatisierten Ketogruppen der Substanzen **32** bis **37**.

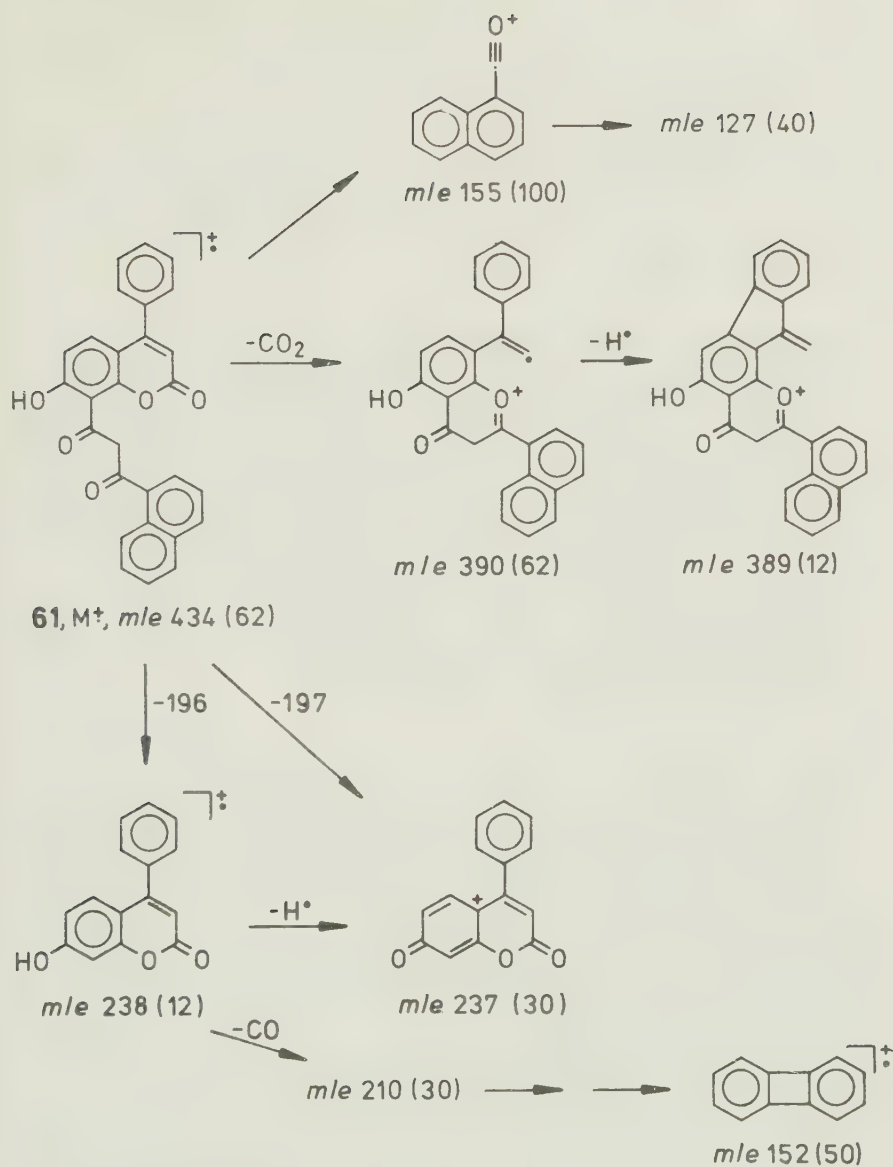
Im MS-Spektrum beider Substanzen findet man den Molpeak bei m/e 434. Der Basispeak bei m/e 155 entspricht dem Naphthoylrest. CO Eliminierung führt zu m/e 127.

Bei Substanz **60** führt Eliminierung des Naphthoylrestes unter H-Wanderung ($M^+ - 154$) zum Fragment-Ion bei m/e 280. Der weitere Abbau erfolgt wie bei Substanz **33** und zeigt die Bruchstücke bei m/e 265, 252, 237.



Fragmentierungsschema 8

Im MS-Spektrum von Substanz **61** beobachtet man CO_2 Eliminierung analog den Substanzen **53** und **54**. Oniumspaltung führt zu m/e 237, unter H-Wanderung zu m/e 238. Der weitere Abbau über m/e 210 zu 152 verläuft analog Substanz **19**.

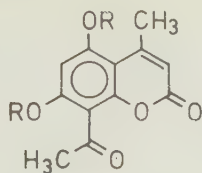
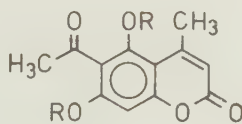


2.7. CUMARINE AUS PHLOROGLUCIN

Da das Calophyllolid ein Phloroglucin-Derivat ist, sollte analog dazu ein 8-Acylcumarin mit Sauerstofffunktionen in 5- und 7-Stellung dargestellt werden.

SHAH und SHAH⁶⁹⁾ erhielten mit Aluminiumtrichlorid oder Schwefelsäure als Katalysator aus 2,4,6-Trihydroxyacetophenon mit Acetessigester ausschließlich das 6-Acetyl-5,7-dihydroxycumarin, wie SASTRI und Mitarbeiter⁷⁰⁾ beweisen konnten. Sie kondensierten 2,4-Dimethoxy-6-hydroxy- bzw. 2,6-Dimethoxy-4-hydroxyacetophenon mit Acetessigester in Schwefelsäure und erhielten so zweifelsfrei das 6- bzw. das 8-Acetyl-5,7-dimethoxycumarin. Entmethylierung führte zu den Dihydroxy-Derivaten. Die Isomeren wurden durch den Fließpunkt unterschieden.

Durch Kondensation des Acetylphloroglucins mit Acetessigester in HCl wurden im Rahmen dieser Arbeit sowohl das 6- (**63**) als auch das 8-Acetyl-5,7-dihydroxycumarin (**62**) erhalten, letzteres in geringerer Ausbeute. Beide Substanzen wurden durch fraktionierte Kristallisation getrennt und mit Dimethylsulfat methyliert. Die gefundenen Fließpunkte stimmen mit den in der Literatur angegebenen überein.

**62/64****63/65**

Substanz	R	Fp. / °C	ν C=O ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$)	ν C=C ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$)	ν OH ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$)
62	H	300 - 06 (Zers.)	1650 - 1690 (s.br.)	1550 - 1630 (s.br.)	3050 (br.)
63	H	284 - 87 (Zers.)	1700 - 1730 (br.)	1580 - 1650 (s.br.)	3050 (br.)
64	CH ₃	180	1680 - 1740 (s.br.)	1580, 1615 (br.)	--
65	CH ₃	172 - 74	1690, 1730 (br.)	1600 (br.)	--

Tabelle 12

Substanz	H am C-3	arom. H	OCH ₃ /OH	CH ₃ am C-4	CH ₃ CO
62 ([D ₇]DMFA)	d 6.03 (1) J = 1 Hz	s 6.33 (1)	s 11.5 und 14 (2)	d 2.59 (3) J = 1 Hz	s 2.80 (3)
63 ([D ₇]DMFA)	d 5.88 (1) J = 1 Hz	s 6.30 (1)	14 - 15 (2) s.br.	d 2.52 (3) J = 1 Hz	s 2.70 (3)
64 (CDCl ₃)	d 5.92 (1) J = 1 Hz	s 6.32 (1)	s 3.93 (3) s 3.95 (3)	d 2.51 (3) J = 1 Hz	s 2.55 (3)
65 (CDCl ₃)	d 6.07 (1) J = 1 Hz	s 6.67 (1)	s 3.80 (3) s 3.90 (3)	d 2.57 (3) J = 1 Hz	s 2.52 (3)

Tabelle 13: ¹H-NMR-Daten von **62** bis **65** (δ/ppm)

Eine Unterscheidung der Isomeren aufgrund spektrometrischer Daten ist kaum möglich, da die Spektren sehr ähnlich sind (siehe *Tabelle 12* und *13*). Wagt man trotzdem eine Interpretation der ^1H -NMR-Spektren, fallen allein die etwas unterschiedlichen Werte für das Proton am C-6 bzw. C-8 der Dimethoxycumarine auf ($\delta = 6.32$ und 6.67 ppm). Es erscheint logisch, daß das Proton am C-6, welches zwischen zwei Methoxygruppen liegt, bei höherem Feld erscheint als das C-8 Proton, das eine Methoxygruppe und den Pyronsauerstoff als Nachbarn hat.

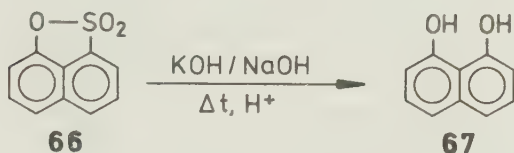
Im IR-Spektrum liegen die Carbonylbanden des 8-Acetyl-5,7-dihydroxycumarins bei niedrigerer Wellenzahl als die der isomeren Verbindung.

2.8. DARSTELLUNG VERSCHIEDENER 2H-NAPHTHO[1,2-b]PYRAN-2-ONE

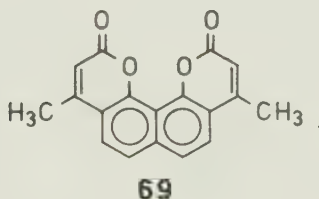
Cumarine mit sterisch fixierter Hydroxylgruppe am Substituenten in 8-Stellung wurden aus 1,8-Dihydroxynaphthalin als Phenolkomponente mit mehreren Estern dargestellt.

Die Darstellung des 1,8-Dihydroxynaphthalins (**67**) ist verschiedentlich beschrieben worden^{71,72}). Da das Sulton der 1-Naphthol-8-sulfonsäure (**66**) billig zu erwerben war, wurde durch Alkalischmelze dieser Verbindung nach ERDMANN⁷³) das gewünschte Produkt hergestellt. Als Reaktionstemperatur wurde statt $200 - 230^\circ\text{C}$ jedoch 260°C verwendet, wodurch die

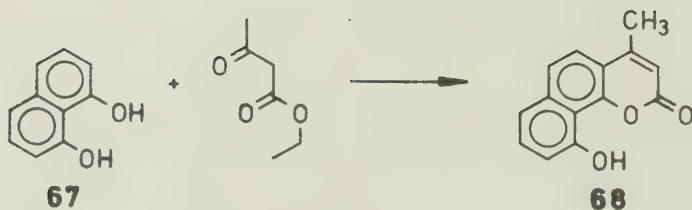
Ausbeute verdoppelt werden konnte (16 % statt 5 - 8 %).



Da 1,8-Dihydroxynaphthalin als α -Naphthol ebenso reaktionsfähig wie Resorcin ist, gelingt die Cumarinbildung leicht. Die Synthese des 10-Hydroxy-4-methyl-2*H*-naphtho[1,2-*b*]pyran-2-ons (**68**) aus **67** mit Acetessigester durch PECHMANN-Kondensation ist von BUU-HOI⁷⁴⁾ mit Chlorwasserstoff und von AUTERHOFF und LOEHR⁷⁵⁾ mit konz. Schwefelsäure beschrieben worden. Die Kondensation mit Chlorwasserstoff führt auch hier zu wesentlich besseren Ausbeuten.

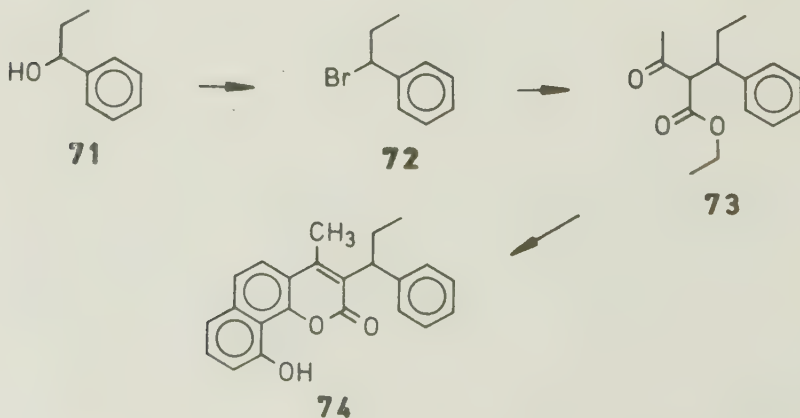


Die Bildung des Dicumarins **69**⁷⁵⁾ unterbleibt.



Ebenso wurde mit Benzoylessigester das entsprechende 4-Phenylcumarin **70** erhalten. Die Eigenschaften und spektrometrischen Daten werden unten diskutiert.

Analog dem Marcumar[®] (**13**) sollte das Naphthopyron in 3-Stellung mit dem Phenylpropylrest versehen werden. Da in den 4-Methylcumarinen im Gegensatz zum 4-Hydroxycumarin die 3-Stellung kaum aktiviert ist, kann die Einführung des Substituenten nicht wie im Marcumar[®] direkt in das Cumarin erfolgen, sondern sollte durch Einsatz des entsprechend alkylierten Acetessigester erreicht werden.

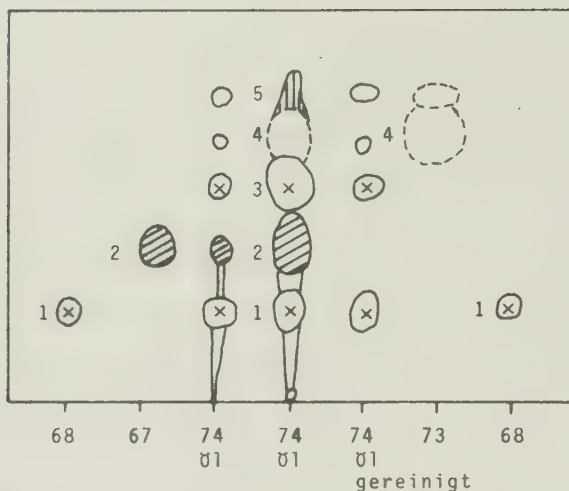


Dazu wurde Phenylpropylbromid (**72**) aus dem entsprechenden Alkohol **71** mit Bromwasserstoff nach der allgemeinen Synthesevorschrift für Alkylbromide in HOUBEN-WEYL⁷⁶⁾, jedoch unter Eiskühlung dargestellt. Das Bromid (Kp. 99 °C, 12 Torr) wurde zur Alkylierung des Acetessigesters nach der Organikum-Vorschrift⁷⁷⁾ eingesetzt und der 2-(1-Phenylpropyl)-acetessigester (**73**) erhalten. Dieser Ester wurde mit 1,8-Dihydroxynaphthalin zur Bildung des Cumarins **74** eingesetzt.

Es entstand ein dunkles Öl, welches mit allen organischen Lösungsmitteln außer Petroläther mischbar ist. Es wurden wenige Kristalle isoliert, die als Substanz **68** identifiziert wurden. Offensichtlich war eine teilweise Entalkylierung des Esters eingetreten.

Im Dünnschichtchromatogramm I (*Abbildung 8*) sind außer den Ausgangssubstanzen und dem entalkylierten Cumarin im wesentlichen zwei Flecken sichtbar, die neugebildeten Substanzen zuzuordnen sind. Sie liegen oberhalb und unterhalb des Esters **73** (Substanzflecken 3 und 5).

Das Öl besteht zum großen Teil aus dem im Überschuß eingesetzten alkylierten Ester. Der Einsatz äquimolarer Mengen Ester führte nur zu geringerer Umsetzung von 1,8-Dihydroxynaphthalin, nicht aber zu einem festen Produkt.



● = färbt sich durch Oxidation auf der Platte bald schwarz

● = färbt sich auf der Platte bald braun

⊗ = fluoresziert im UV (350 nm) blau

Abbildung 8: Dünnschichtchromatogramm I (Petroläther/Äther 1 + 1)

Durch Ausschütteln mit verdünnter Natronlauge (3%) wurde das nicht umgesetzte 1,8-Dihydroxynaphthalin entfernt. Das auf diese Weise gereinigte Rohprodukt widerstand allen Versuchen, eine feste Substanz daraus zu isolieren. Säulen- und dickschichtchromatographische Trennungen führten wieder nur zu Ölen, Wasserdampf- und Vakuumdestillation zerstörten die Substanz. Auch die Verwendung anderer Kondensationsmittel wie konzentrierte Schwefelsäure, Aluminiumtrichlorid, Phosphor-

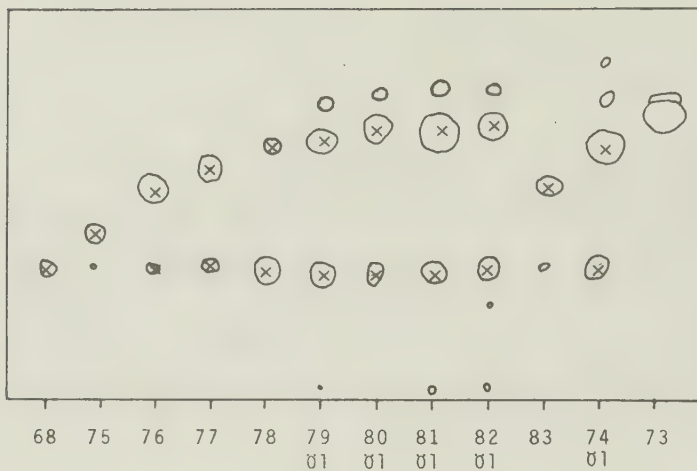
pentoxid, Polyphosphorsäure und Titan-tetrachlorid brachten keine besseren Ergebnisse.

Da die Synthese von 3-Alkylcumarinen aus alkyliertem Acetessigester und einem Phenol in der Literatur kaum beschrieben ist^{78,79)} und in dem einen Fall offensichtlich auch zu Schwierigkeiten bei der Aufarbeitung führte⁷⁹⁾, sollte nun untersucht werden, ob prinzipiell Schwierigkeiten bei der Cumarindarstellung mit alkyliertem Acetessigester und 1,8-Dihydroxynaphthalin vorhanden sind.

Deshalb wurden Modellversuche mit verschiedenen substituierten Acetessigestern unternommen. Die Substituenten waren der Methyl-, Äthyl-, Propyl-, *i*-Propyl-, Butyl-, *i*-Butyl-, Amyl-, *i*-Amyl- und der Benzylrest. Ihre Umsetzung mit 1,8-Dihydroxynaphthalin zu den entsprechenden Cumarinen erfolgte wieder mit Chlorwasserstoff in Äthanol.

Abbildung 9 zeigt das Dünnschichtchromatogramm II der Umsetzungsprodukte. Die jeweiligen R_f -Werte sind in Tabelle 14 mit-angegeben. Die Öle sind nach alkalischer Reinigung aufgetragen.

Aus dem Dünnschichtchromatogramm II ist zu entnehmen, daß neben einem neuen Produkt jeweils wieder Substanz **68** durch Entalkylierung entstanden ist und zwar umso mehr, je länger oder raum-



(Acetessigester/Petrol-

Abbildung 9: Dünnschichtchromatogramm II äther 1 + 2)

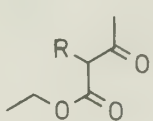
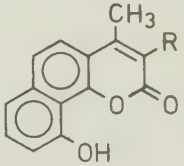
					
R	(Torr)	Kp. / °C	führt zu Substanz	R	R _f -Wert
Methyl	14	80 - 81	75	Methyl	.28
Ethyl	10	80 - 82	76	Ethyl	.35
Propyl	15	95 - 100	77	Propyl	.39
i-Propyl	18	95 - 98	78	i-Propyl	.42
Butyl	14	100 - 107	79	Butyl	.43
i-Butyl	14	110 - 120	80	i-Butyl	.45
Amyl	15	120 - 127	81	Amyl	.45
i-Amyl	15	115 - 120	82	i-Amyl	.46
Benzyl	14	155 - 160	83	Benzyl	.36

Tabelle 14

erfüllender der Substituent war. Alle neu entstandenen Substanzen fluoreszierten im UV blau wie auch Substanz **68**.

Die Substanzen mit dem Methyl- und Benzylrest (**75** und **83**) wurden problemlos isoliert, das Äthyl- und Propylcumarin (**76** und **77**) wurden in fester Form gewonnen, doch mit großen Mengen Substanz **68** verunreinigt. Die höheren Homologen bildeten dunkle Öle, die kaum noch kristallisierten.

Es fällt auf, daß die R_f -Werte der alkylierten Cumarine bis in die Nähe der eingesetzten Ester ansteigen. Auf dem Chromatogramm II ist zum Vergleich wieder der Ester **73** mitaufgetragen. Die R_f -Werte für die anderen Ester liegen sehr ähnlich. Steigen die R_f -Werte der gebildeten Cumarine in die Nähe der R_f -Werte der eingesetzten Ester, entstehen Öle, die nicht aufgearbeitet werden konnten. Auch durch säulen- und dickschichtchromatographische Trennungen wurden wieder nur Öle erhalten.

Nach Lage und Aussehen fügt sich Substanzfleck 3 des Öles von Substanz **74** gut in die Reihe der anderen Cumarine ein. Alle diese Cumarine fluoreszieren im UV-Licht blau und verfärben sich nach einigen Stunden auf der Platte gelb. Substanzfleck 5 dagegen färbte sich auf der Platte braun. Es wird vermutet, daß sich hier ein Chromon gebildet hat, doch gibt es dafür keine näheren Anhaltspunkte.

Man kann also davon ausgehen, daß in 3-Stellung alkylierte Cumarine durch Kondensation alkylierter Acetessigester mit 1,8-Dihydroxynaphthalin entstehen, auch wenn die Substituenten raumerfüllend sind. Die Schwierigkeit der Gewinnung liegt in der Aufarbeitung der entstehenden Öle.

Die in reiner Form isolierten Substanzen sind durchweg gelbe Kristalle. Es sind neben dem nicht alkylierten 4-Methyl- und 4-Phenylcumarinderivat das 3-Methyl- und 3-Benzylderivat.

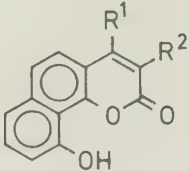
					
Substanz	R ¹	R ²	Fp. / °C	R _f -Wert	Fluoreszenz im UV (350 nm)
70	Phenyl	H	171 - 03	.37	gelb
68	Methyl	H	224 - 06	.22	blau
75	Methyl	Methyl	199 - 202	.28	blau
83	Methyl	Benzyl	190 - 94	.36	blau

Tabelle 15

Während Substanz **70** in organischen Lösungsmitteln relativ gut löslich ist, lösen sich die 4-Methylderivate nur schlecht. Dies kann für die Resorption im Tierversuch von Bedeutung sein.

Die MS-Spektren der Substanzen **68** und **70** zeigen den für Naphthole und Cumarine charakteristischen Abbauweg der CO und H $\cdot$ Eliminierungen.

Substanz	M $^+$	M $^+$ - CO / CO + H $\cdot$	M $^+$ - (2CO + H $\cdot$)	M $^+$ - (3CO + H $\cdot$) / (3CO + 2H $\cdot$)
68	226 (67)	198 (100) / 197 (33)	169 (17)	141 (20)
70	288 (59)	260 (100)	231 (24)	203 (28) / 202 (43)

Tabelle 16: MS-Abbau von **68** und **70** [m/e (rel.Int./%)]

Die alkylierten Derivate spalten nach primärer CO Eliminierung den Substituenten in 3-Stellung ab. Diese Abbauten sind durch metastabile Peaks (*) gesichert. So kommt man auch hier zum Fragment-Ion m/e 197. Die weiteren Bruchstücke mit m/e 169 und 141 haben nur geringe Intensität. Insgesamt zeigen die Substanzen nur geringe Fragmentierungstendenz, was für die Stabilität der Molekül-Ionen spricht.

Substanz	M $^+$	
75	240 (100)	$\xrightarrow{-CO} 212 (94) \xrightarrow[-*]{-CH_3\cdot} 197 (49)$
83	316 (100)	$\xrightarrow{-CO} 288 (23)$ $\swarrow \begin{matrix} -CH_3\cdot \\ 273 (19) \end{matrix} \quad \begin{matrix} * \\ \searrow -C_6H_5\cdot \\ 211 (20) \end{matrix}$ $\xrightarrow{-C_6H_5CH_2\cdot} 197 (20)$

Tabelle 17: MS-Abbau von **75** und **83** [m/e (rel.Int./%)]

Die wichtigsten ^1H -NMR-Daten der zu diskutierenden Verbindungen befinden sich in *Tabelle 18*.

Substanz	-OH	übrige Protonen	H am C-9	Subst. am C-3	Subst. am C-4
70 (CDCl_3)	s 8.7 (1) austb.	m 7.2 - 7.7 (4)	m 7.02 (1)	s 6.33 (1)	s 7.50 (5)
68 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)	s 10.0 (1) austb.	m 7.2 - 7.6 (4)	m 6.94 (1)	s 6.40 (1)	s 2.46 (3)
75 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)	s 9.7 (1) austb.	m 7.1 - 7.5 (4)	m 6.88 (1)	s 2.03 (3)	s 2.30 (3)
83 ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$)	s 9.8 (1) austb.	m 7.1 - 7.6 (4)	m 6.91 (1)	s 2.30 (2) s 7.13 (5)	s 2.30 (3)

Tabelle 18: ^1H -NMR-Daten von **68**, **70**, **75** und **83** (δ/ppm)

Die chemischen Verschiebungen der aromatischen und Alkylprotonen zeigen die erwarteten Werte und sind denen der 8-Acylcumarine sehr ähnlich. Lediglich das olefinische Proton in 3-Stellung der Naphthopyrone ($\delta = 6.3 - 6.4 \text{ ppm}$) ist im Vergleich zu dem der Benzopyrone ($\delta = 6.1 - 6.2 \text{ ppm}$) zu tieferem Feld verschoben. Hier wirkt sich die Addition der Ringstromeffekte in kondensierten Ringsystemen aus, die zu einer Tieffeldverschiebung der Substituenten im Vergleich zu einfachen Ringsystemen führt⁽⁸⁰⁾.

Im Vergleich zur Lage der Hydroxylgruppen der Substanzen **18** und **19** ($\delta = 10.5 \text{ ppm}$) liegen sie eher bei höherem Feld. Hier wird die Auswirkung des Ringstromeffektes offensichtlich durch die größere Entfernung von der Lactoncarbonylgruppe aufgehoben.

Wasserstoffbrückenbindung zum Pyronsauerstoff ist nicht nachzuweisen. Als Beispiel für die Lage und Aufspaltung der Naphthalinprotonen ist in *Abbildung 10* das ^1H -NMR-Spektrum der Substanz **75** wiedergegeben.

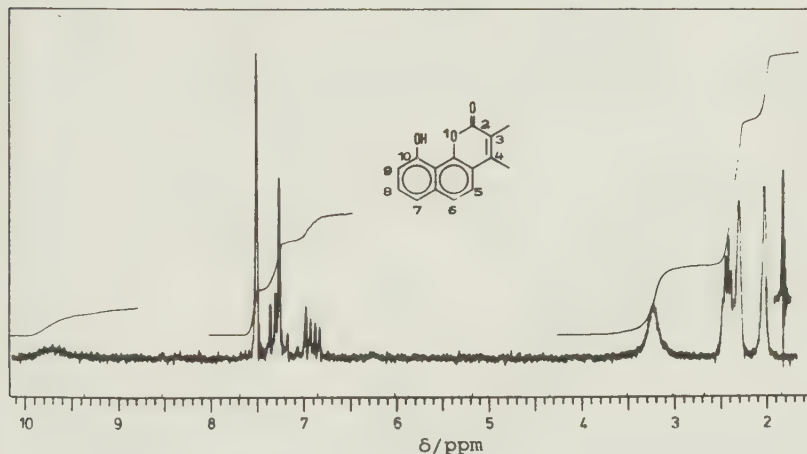


Abbildung 10: ^1H -NMR-Spektrum von **75** in $[\text{D}_6]\text{DMSO}$ (60 MHz)

Die Singulettts bei $\delta = 2.03$ und 2.30 ppm entsprechend je drei Protonen gehören den beiden Methylgruppen, wobei das Signal bei tieferem Feld der Methylgruppe in 4-Stellung zuzuordnen ist. Der Wert kommt denen der anderen 4-Methylcumarine sehr nahe. Bei 6.88 ppm findet man ein Multipllett für das aromatische Proton am C-9. Das Signal zeigt eine o-Kopplung von 6 Hz und eine m-Kopplung von 3 Hz. Es ist der X-Teil eines ABX-Systems. Der AB-Teil liegt bei $7.1 - 7.4$ ppm und gehört zu

den Protonen am C-7 und C-8. Bei 7.50 ppm erscheint ein Singulett für die Protonen am C-5 und C-6. Die Hydroxylgruppe bildet ein breites Signal bei 9.7 ppm und ist mit D₂O austauschbar.

Die wichtigsten IR-Daten befinden sich in *Tabelle 19*.

Substanz	ν OH (cm^{-1})	ν C=O (cm^{-1})	ν C=C (cm^{-1})
68	3450 scharf	1710	1550 - 1620
70	3490 scharf	1730	1550 - 1630
75	3170 breit	1650	1500 - 1620
83	3150 breit	1650	1550 - 1620

Tabelle 19

Dabei ist festzustellen, daß sich die in 3-Stellung alkylierten Cumarine deutlich von den nicht alkylierten unterscheiden. Die in 3-Stellung nicht alkylierten Naphthopyrone geben scharfe Signale für die Hydroxylgruppen und lassen auf nicht assoziierte OH-Gruppen schließen, die breiten Signale der alkylierten Derivate dagegen weisen auf Assoziationen der OH-Gruppen hin.

Auch die Lage der Carbonylbande ist bei beiden Gruppen deutlich unterschiedlich. Die Substanzen **68** und **70** zeigen Carbonylschwingungen im erwarteten Bereich bei 1710 bzw. 1730 cm^{-1} , während die der Substanzen **75** und **83** wesentlich tiefer bei

1650 cm^{-1} liegen, allerdings mit einer Schulter bei 1705 cm^{-1} (siehe Abbildungen 11 und 12).

Diese Verschiebung kann nur zum Teil durch den Effekt des Substituenten in 3-Stellung erklärt werden, da die Carbonylbande des 3-Methylnaphthopyrons bei 1706 cm^{-1} liegt⁸¹⁾. Es wird vermutet, daß bei diesen Substanzen eine Wechselwirkung mit der Hydroxylgruppe eintritt.

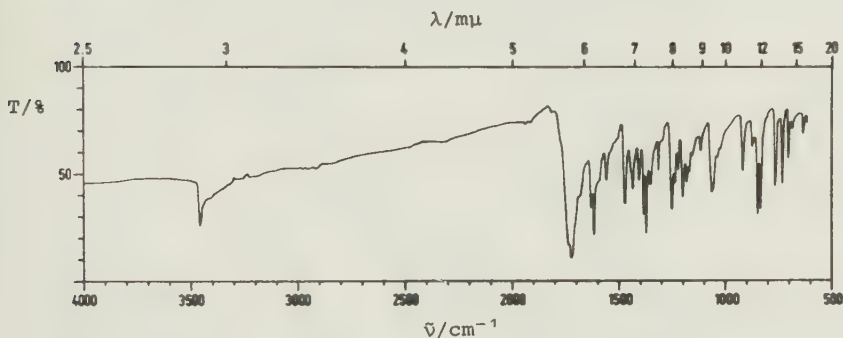


Abbildung 11: IR-Spektrum von **68** in KBr

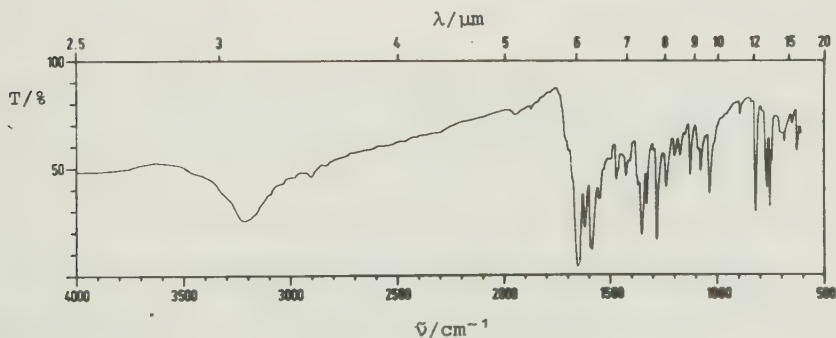
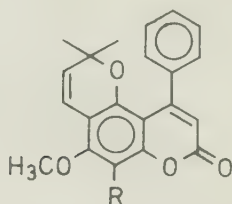


Abbildung 12: IR-Spektrum von **75** in KBr

2.9. ZUR DARSTELLUNG VON CUMARINEN MIT ANKONDENSIERTEM DIMETHYLPYRANRING IN 5,6-STELLUNG

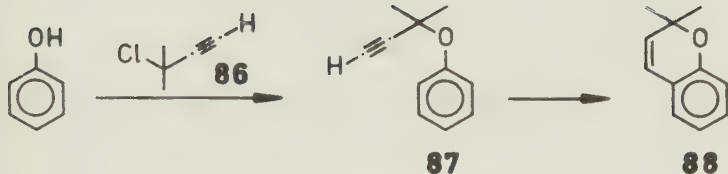
Um der Calophyllolid-Struktur möglichst nahe zu kommen und eventuelle Auswirkungen des Dimethylpyranringes auf die Wirksamkeit der Gesamtverbindung zu untersuchen, interessierte die Synthese von Teilstrukturen des Calophyllolid mit diesem bisher unberücksichtigt gebliebenen Strukturmerkmal. Dabei sollte eine 8-Acylseitenkette vorhanden sein oder fehlen.



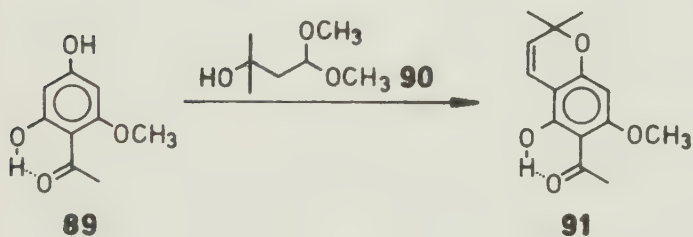
	R
84	H
85	Acetyl

Für die Synthese von Dimethylchromenen - Strukturen, die in vielen Naturstoffen gefunden werden - wurden in den letzten Jahren unterschiedliche Möglichkeiten gefunden. Wesentlich erschienen drei Vorschläge:

1. Darstellung des Dimethylchromens durch Reduktion des Dimethylchromans mit 2,3-Dichlor-5,6-dicyanobenzochinon (DDC) nach IYER und SHAH⁸²⁾.
2. Darstellung aus Phenolen mit 3-Chlor-3-methylbutin-1 (86) nach HLUBUCEK und Mitarbeitern⁸³⁾ über Bildung eines Propargyläthers (87).



3. Darstellung aus einem Phenol mit β -Hydroxyisovaleraldehyd-dimethylacetal (**90**) nach BANDARANAYAKE und Mitarbeitern⁸⁴⁾.



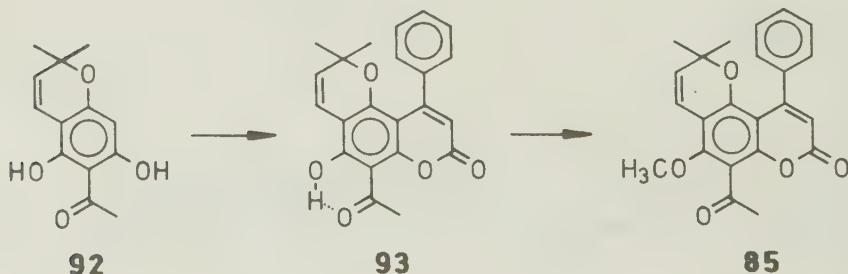
Der direkten Darstellung nach BANDARANAYAKE wurde wegen der einfacheren und ungefährlicheren Reaktionen der Vorzug gegeben.

β -Hydroxyisovaleraldehyd-dimethylacetal (**90**) wird durch GRIG-NARD-Reaktion aus Acetoacetaldehyd-dimethylacetal nach

CROMBIE und Mitarbeitern⁸⁵⁾ dargestellt. Die Umsetzung dieser Verbindung mit einem Phenol erfolgt in molaren Mengen Pyridin ohne weiteres Lösungsmittel in 12 h bei 170 °C.

Zwei Beobachtungen von BANDARANAYAKE waren für die Auswahl der Synthesewege für die Substanzen **84** und **85** von Bedeutung.

Zum ersten wurde festgestellt, daß Kondensation des Acetylphloroglucin-monomethyläthers (**89**) mit **90** zur Verbindung **91** führt, wobei nur die nicht chelatisierte Hydroxylgruppe reagiert⁸⁴⁾. Cyclisierung mit Benzoylessigester würde zum gewünschten Endprodukt **85** führen. Da die chelatisierte Hydroxylgruppe aber keine PECHMANN-Reaktion eingeht, muß die einseitige Wasserstoffbrückenbindung durch Methylätherspaltung aufgehoben werden. Erst dann wäre eine Cumarinbildung möglich. Durch anschließende Methylierung könnte das Produkt **85** erhalten werden.



Zunächst wurde Substanz **91** synthetisiert. Nach säulenchromatographischer Reinigung wurde für die gelben Kristalle ein Fließpunkt von 110 - 112 °C gefunden. Da in der Kurzveröffentlichung⁸⁴⁾ keine analytischen Daten angegeben sind, seien auch die ¹H-NMR-Daten genannt.

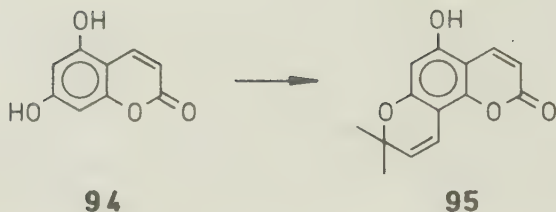
CH ₃ am C-2	CH ₃ CO	OCH ₃	H am C-3	H am C-4	H am C-8	OH
s 1.43 (6)	s 2.58 (3)	s 3.88 (3)	d 5.45 (1) J = 10 Hz	d 6.71 (1) J = 10 Hz	s 5.90 (1)	s 14.30 (1) austb.

Tabelle 20: ¹H-NMR-Daten von **91** in CDCl₃ (δ/ppm)

Die Lage des Hydroxylprotons beweist seine Chelatisierung.

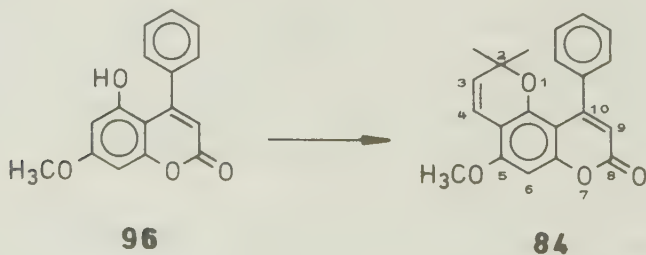
Die Ätherspaltung wurde in Bortribromid oder Chlorwasserstoff unter verschiedenen Bedingungen versucht, doch entstand das gewünschte Produkt **92** nicht. Es wurden je nach Reaktionsbedingungen nur Ausgangssubstanz oder ein schwarzes Öl erhalten. Das Dünnschichtchromatogramm zeigte keine neuen Substanzflecken. Offensichtlich ist der α,β-ungesättigte cyclische Äther reaktionsfähiger, was zu unkontrollierbaren Reaktionen führte. Daher konnte Verbindung **85** nicht dargestellt werden.

Zum anderen beobachteten BANDARANAYAKE und Mitarbeiter, daß Umsetzung von 5,7-Dihydroxycumarin (**94**) mit Substanz **90** unter Beteiligung der 7-Hydroxygruppe zum Produkt **95** führt.



Um Ringbildung mit der 5-Hydroxygruppe zu erreichen, wurde ein 5-Hydroxy-7-methoxycoumarin eingesetzt. Das entsprechende 4-Phenylcoumarin **96** wurde aus Phloroglucinmonomethyläther⁸⁶⁾ und Benzoylessigester dargestellt. Wie bei POLONSKY⁸⁷⁾ beschrieben, entsteht neben entmethyliertem Produkt selektiv das 5-Hydroxy-7-methoxy-4-phenylcoumarin (**96**). Es ist mit einem Abbauprodukt des Calophyllolid identisch (Fp., IR-Spektrum).

Umsetzung dieser Verbindung mit Substanz **90** führte zum gewünschten Endprodukt **84**. Die Substanz hatte nach dickschichtchromatographischer Reinigung einen Fließpunkt von 177 - 180 °C.



CH ₃ am C-2	OCH ₃	H am C-9	H am C-3	H am C-4	H am C-6	Aromat
s 0.92 (6)	s 3.88 (3)	s 5.98 (1)	d 5.35 (1) J = 10 Hz	d 6.56 (1) J = 10 Hz	s 6.45 (1)	s 7.3 (5) breit

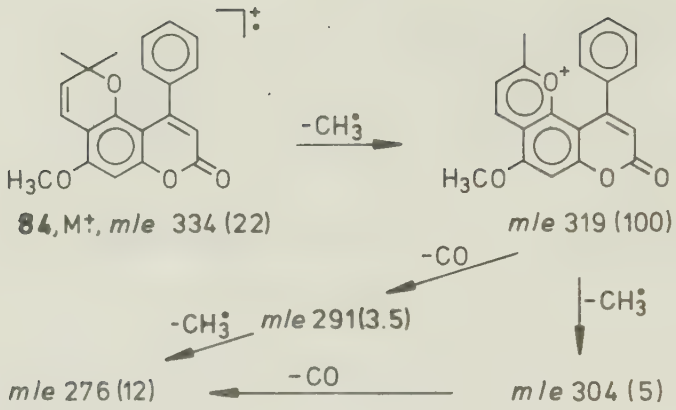
Tabelle 21: ¹H-NMR-Daten von **84** in CDCl₃ (δ/ppm)

Die Signale decken sich mit den entsprechenden Peaks des Calophyllolid-Spektrums (siehe experimenteller Teil, Seite 135).

Im IR-Spektrum findet man eine Carbonylbande bei 1700 - 1720 cm⁻¹. Ein schmales Signal bei 1630 cm⁻¹, das im Ausgangscumarin **96** nicht enthalten ist, wird der olefinischen C=C-Doppelbindung zugeschrieben. Weitere C=C-Valenzschwingungen befinden sich im Bereich von 1540 - 1600 cm⁻¹.

Das MS-Spektrum zeigt einen Molpeak bei *m/e* 334. Abspaltung einer Methylgruppe führt zum Basispeak *m/e* 319. Nach BARNES und OCCOLOWITZ⁸⁸⁾ entsteht durch Eliminierung einer Methylgruppe aus 2,2-Dimethylchromenen das stabile Benzopyrylium-Ion, weitere Fragment-Ionen sind nur von geringer Intensität.

Im vorliegenden Spektrum werden noch Abspaltung einer Methylgruppe und CO Eliminierungen beobachtet (siehe *Fragmentierungsschema 10*).



Fragmentierungsschema 10

CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

3. CHEMISCH-EXPERIMENTELLER TEIL

3.1. ALLGEMEINE ANGABEN

Fließpunkte: Die Fließpunkte wurden in einem LINSTRÖM-Gerät bestimmt und sind unkorrigiert.

IR-Spektren: Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit dem PERKIN-ELMER-SPEKTRALPHOTOMETER 421 in dem angegebenen Lösungsbzw. Einbettungsmittel.

^1H -NMR-Spektren: Die Aufnahme der Kernresonanzspektren erfolgte mit den VARIAN-Geräten A-60 A, T-60 und XL-100 unter Verwendung von Tetramethylsilan als inneren Standard. Die chemische Verschiebung ist in ppm nach der δ -Skala angegeben.

MS-Spektren: Die Aufnahme der Massenspektren erfolgte im Massenspektrometer CH 7 VARIAN MAT BREMEN (70 eV, Ionenquelle 200 °C). Das hochaufgelöste Massenspektrum wurde im CH 5 D VARIAN MAT BREMEN ermittelt.

Dünnschichtchromatographie: Es wurden Fertigplatten Kieselgel 60 HF₂₅₄ der Firma MERCK verwendet.

Dickschichtchromatographie: Zur dickschichtchromatographischen Trennung dienten Fertigplatten Kieselgel PF₂₅₄ der Firma MERCK.

Für die Aufnahme der Spektren danke ich der Analytischen Abteilung des Pharmazeutischen Institutes der Freien Universität Berlin. Herrn J. Lindemann von der Analytischen Abteilung danke ich für die stete Bereitschaft zur Diskussion massenspektrometrischer Probleme.

3.2. DARSTELLUNG DER CUMARINE DURCH PECHMANN-KONDENSATION

Die Darstellung erfolgte nach APPEL³²⁾ und BUU-HOI und LAVIT⁶⁸⁾ aus einer Phenolkomponente und einem β -Diketon in Äthanol unter dem Einfluß von Chlorwasserstoffgas. Es wurde nur soviel Äthanol verwendet, wie zum Lösen des Phenols bei Raumtemperatur erforderlich war. Die Diketoverbindung wurde in ca. 4 molarem Überschuß eingesetzt. Anschließend wurde Chlorwasserstoffgas abweichend von der Vorschrift ohne Kühlung eingeleitet, bis sich ein festes Produkt abschied (ca. 15 min). Zur Vollendung der Reaktion wurde das Reaktionsgefäß gut verschlossen über Nacht stehen gelassen, dann wurde abgesaugt und das Filtrat in Eiswasser gegossen. Es schied sich ein Öl ab, aus dem meist nur noch geringe Mengen Cumarin kristallisierten. Das feste Produkt wurde mit viel Wasser neutral gewaschen und umkristallisiert.

Auf diesem Wege wurden die Cumarine **18, 19, 62, 63, 68, 70, 75 - 83** und **96** dargestellt.

7-Hydroxy-4-methylcumarin (18)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus Resorcin und Acetessigester. Rühren in Methanol/Wasser führte nur einmal zur Bildung von weißen Kristallnadeln, Umkristallisation aus Äthanol zu einem weißen, amorphen Pulver.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 185 °C (Äthanol), Lit.³³⁾: 185 - 86 °C

$C_{10}H_8O_3$ (176)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 176 (77), 148 (100), 146 (66), 120 (20), 91 (33)

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): $\delta/\text{ppm} = 2.35$ (d, $J = 1$ Hz, 3 H, CH₃), 6.13 (d, $J = 1$ Hz, 1 H, H am C-3), 6.7 - 7.0 (m, 2 H, H am C-6 und C-8), 7.62 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, H am C-5), 10.5 (s breit, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3300 - 2950, 1670, 1585, 1440, 1380, 1360, 1330, 1270, 1230, 1210, 1150, 1125, 1060, 1010, 975, 840, 800, 740, 685, 630$

7-Hydroxy-4-phenylcumarin (19)

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift aus Resorcin und Benzoylessigester. Die Umkristallisation gelang nur aus wasserfreien Lösungsmitteln, da sonst beim Erwärmen Zersetzung eintrat. Hellorangene Flitter aus absolutem Äthanol, weißes amorphes Pulver aus absolutem Dioxan.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Ep.: 249 - 50 °C (Äthanol abs.), 253 °C (Dioxan abs.)

Lit.³³⁾: 242 - 44 °C

C₁₅H₁₀O₃ (238)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 1*, Seite 35

¹H-NMR-Spektrum ([D₆]DMSO): $\delta/\text{ppm} = 6.10$ (s, 1 H, H am C-3), 6.6 - 6.9 (m, 2 H, H am C-6 und C-8), 7.25 (d, $J = 9$ Hz, 1 H, H am C-5), 7.50 (s, 5 H, Aromat), 10.5 (s breit, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3300 - 2950, 1675, 1580, 1430, 1365, 1255, 1225, 1140, 1100, 990, 930, 840, 790, 760, 740, 715, 690, 645, 620$

8-Acetyl-5,7-dihydroxy-4-methylcumarin (62) und
6-Acetyl-5,7-dihydroxy-4-methylcumarin (63)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus 2-Acetyl-phloroglucin und Acetessigester. Es entstand ein Gemisch aus beiden Produkten. Die Trennung in gelbe Kristalle (62) und zartrosa Kristallnadeln (63) erfolgte durch fraktionierte Kristallisation aus Äthanol.

Substanz 62 (kristallisiert zuerst aus)

Ausbeute: 5 - 10 % d.Th.

Fp.: 300 - 06 °C (Zers.), Lit.⁶⁴⁾: 304 - 06 °C

$C_{12}H_{10}O_5$ (234)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 234 (5), 173 (20), 43 (100)

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 13*, Seite 77

IR-Spektrum (KBr): $\bar{\nu}/cm^{-1}$ = 3300 - 2400, 1690 - 1660, 1610 - 1550, 1450, 1420, 1390 - 1350, 1250, 1215, 1190, 1085, 1030, 1015, 965, 920, 860, 765, 740, 725, 675, 590

Substanz 63 (identisch mit dem nach SHAH und SHAH⁶³⁾ dargestellten Produkt)

Ausbeute: 40 % d.Th.

Fp.: 284 - 87 °C (Zers.), Lit.⁶⁴⁾: 286 - 87 °C

$C_{12}H_{10}O_5$ (234)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 234 (91), 219 (91), 206 (45), 191 (100), 136 (25)

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 13*, Seite 77

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3300 - 3000, 1725 - 1705, 1650 - 1570, 1430, 1385, 1365, 1290, 1265, 1240, 1220, 1170, 1110, 1085, 1065, 1020, 980, 920, 845, 810, 760, 740, 670, 650

10-Hydroxy-4-methyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on (68)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus 1,8-Dihydroxynaphthalin und Acetessigester. Gelbe Kristallnadeln aus Benzol.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Fp.: 222 - 24 °C, Lit.⁶⁸⁾: 224 °C

$\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{O}_3$ (226)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 226 (67), 198 (100), 197 (33), 141 (20), 115 (20), 100 (25), 85 (23), 81 (42), 44 (83), 43 (27)

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 18*, Seite 88

IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 19*, Seite 90 und *Abbildung 11*, Seite 91

10-Hydroxy-4-phenyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on (70)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus 1,8-Dihydroxynaphthalin und Benzoylessigester. Umkristallisation aus Äthanol führte zu grünen Kristallblättchen, die als Pulver gelb sind.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Fp.: 171 - 73 °C

$C_{19}H_{12}O_3$ (288)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 288 (59), 260 (100), 231 (24), 203 (28), 202 (43), 187 (28)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 18*, Seite 88

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3490, 1740 - 1730, 1630, 1610, 1590, 1550, 1480, 1465, 1435, 1390, 1360, 1340, 1300, 1240, 1220, 1185, 1160, 1125, 1060, 1040, 985, 960, 910, 870, 840, 830, 810, 800, 765, 740, 720, 690, 630, 620, 600

10-Hydroxy-3,4-dimethyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on (75)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus 1,8-Dihydroxy-naphthalin und 2-Methylacetessigester. Gelbe Kristallnadeln aus Benzol.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Fp.: 199 - 202 °C

$C_{15}H_{12}O_3$ (240)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 240 (100), 212 (94), 197 (49), 139 (26)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 18*, Seite 88 und *Abbildung 10*, Seite 89

IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 19*, Seite 90 und *Abbildung 12*, Seite 91

3-Benzyl-10-hydroxy-4-methyl-2H-naphtho[1,2-b]pyran-2-on (83)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus 1,8-Dihydroxynaphthalin und 2-Benzylacetessigester. Gelbe Kristalle aus Benzol.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Fp.: 190 - 94 °C

$C_{21}H_{16}O_3$ (316)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 316 (100), 317 (20), 288 (23), 211 (20), 197 (20), 91 (32)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 18*, Seite 88

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3300 - 3100, 1650, 1615, 1580, 1550, 1480, 1440, 1430, 1415, 1380, 1350, 1335, 1280, 1240, 1195, 1170, 1140, 1125, 1080, 1045, 1005, 900, 870, 815, 785, 760, 745, 730, 685, 650, 620

5-Hydroxy-7-methoxy-4-phenylcumarin (96)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus Phloroglucinmonomethyläther und Benzoylessigester. Da laut MS-Spektrum Umätherung der Methoxygruppe einzutreten schien, wurde in Methanol gearbeitet. Farblose Kristallnadeln aus Methanol.

Fp.: 205 - 07 °C, Lit.⁸⁰⁾: 205 - 07 °C

$C_{16}H_{12}O_4$ (268)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 268 (100), 240 (85), 225 (39)

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ /ppm = 3.80 (s, 3 H, OCH₃), 5.83 (s, 1 H, H am C-3), 6.25 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H am C-6), 6.50 (d, J = 2.5 Hz, 1 H, H am C-8), 7.33 (s, 5 H, Aromat), 10.0 (s breit, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}$ /cm⁻¹ = 3500 - 3300, 1700, 1680, 1600, 1540, 1480, 1450, 1440, 1430, 1370, 1340, 1280, 1220, 1195, 1150, 1140, 1080, 1040, 1020, 970, 940, 830, 770, 740, 690

3.3. ACYLIERUNG DER 7-HYDROXYCUMARINE

Die Acylierung der Cumarine **22** bis **27** wurde nach dem EINHORN-schen Verfahren mit Säurechloriden in Pyridin nach der Vorschrift von KUMAR und Mitarbeitern³⁷⁾ durchgeführt. Das Pyridin wurde anschließend am Rotavapor weitgehend abgezogen, das feste Produkt oder Öl zum Entfernen der Pyridinreste einige Zeit fein verteilt in HCl-Eiswasser gerührt. Anschließend wurde das Produkt in Chloroform gelöst und durch Schütteln mit kalter 2proz. Natronlauge von den Resten des Ausgangsproduktes befreit. Die Chloroformphase wurde mit Calciumchlorid getrocknet, das Chloroform abgezogen. Eine Reinigung des Rohproduktes erfolgte, wenn nötig, mit Kohle. Kristallisation erfolgte aus Methanol oder Äthanol.

Die Cumarine **20** und **21** wurden in einer SCHOTTEN-BAUMANN-Reaktion nach der Vorschrift von SHAMSHURIN und REVENKO³⁸⁾ dargestellt.

7-Acetoxy-4-methylcumarin (20)

Die Darstellung erfolgte nach SHAMSHURIN und REVENKO aus **18** und Acetanhydrid. Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 153 - 54 °C, Lit.³⁸⁾: 153 - 54 °C

$C_{12}H_{10}O_4$ (218)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 218 (9), 176 (90), 148 (100), 147 (32), 43 (37)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.37 (s, 3 H, CH_3CO), 2.40 (d, J = 1 Hz, 3 H, CH_3 am C-4), 6.23 (d, J = 1 Hz, 1 H, H am C-3), 6.9 - 7.2 (m, 2 H, H am C-6 und C-8), 7.27 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3080, 3070, 2940, 1740, 1715, 1610, 1555, 1430, 1400, 1380, 1360, 1320, 1260, 1220, 1140, 1120, 1040, 1035, 1010, 975, 905, 870, 865, 850, 815, 785, 740, 730, 700, 635

7-Acetoxy-4-phenylcumarin (21)

Darstellung nach SHAMSHURIN und REVENKO aus **19** und Acetanhydrid.
Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 121 - 22 °C

$C_{17}H_{12}O_4$ (280)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 280 (7), 238 (100), 210 (78), 181 (21)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.35 (s, 3 H, CH_3), 6.38 (s, 1 H, H am C-3), 6.98 (d, J = 2 Hz, 1 H, H am C-8), 7.19 (dd, J = 8 Hz, J = 6 Hz, 1 H, H am C-6), 7.54 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5), 7.55 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3110 - 3010, 1745, 1705, 1600, 1540, 1480, 1430, 1400, 1355, 1310, 1250, 1190, 1130, 1100, 1005, 980, 935, 925, 900, 850, 830, 810, 770, 725, 700, 690, 680, 650, 625

4-Phenyl-7-propoxycumarin (22)

Darstellung nach dem EINHORNschen Verfahren aus **19** und Propionylchlorid. Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 110 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (294)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 294 (9), 238 (100), 210 (83), 181 (21), 152 (26), 57 (26),

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3), 2.67 (q, J = 7.5 Hz, 2 H, CH_2), 6.33 (s, 1 H, H am C-3), 6.95 (d, J = 2 Hz, 1 H, H am C-8), 7.13 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H am C-6), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5), 7.5 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3075 - 3035, 2980, 2925, 1750, 1720, 1600, 1435, 1410, 1360, 1340, 1255, 1225, 1065, 980, 930, 880, 835, 805, 785, 760, 725, 690, 620

7-Butoxy-4-phenylcumarin (23)

Darstellung nach dem EINHORNschen Verfahren aus **19** und Butyrylchlorid. Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 80 % d.Th

Fp.: 56 °C

$C_{19}H_{16}O_4$ (308)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 308 (5), 238 (79), 210 (45), 152 (15), 71 (29), 43 (100), 41 (39), 27 (44)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.05 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3), 1.81 (sext, J = 7 Hz, 2 H, $\underline{CH}_2CH_3$), 2.60 (t, J = 7 Hz, 2 H, CH_2CO), 6.33 (s, 1 H, H am C-3), 6.93 (d, J = 2 Hz, 1 H, H am C-8), 7.12 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H am C-6), 7.50 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5), 7.50 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 3050, 2970, 2920, 2870, 1730, 1600, 1430, 1395, 1360, 1250, 1125, 1065, 985, 930, 880, 840, 810, 760, 720, 690

7-i-Butoxy-4-phenylcumarin (24)

Darstellung nach dem EINHORNschen Verfahren aus **19** und i-Butyrylchlorid. Farblose, quadratische Kristallblättchen aus Methanol.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 72 °C

$C_{19}H_{16}O_4$ (308)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 308 (10), 239 (62), 238 (95), 210 (70), 181 (23), 152 (28), 71 (43), 43 (100)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Abbildung 1*, Seite 33

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3070, 3030, 2980, 2960, 2865, 1750, 1725, 1600, 1545, 1455, 1435, 1400, 1375, 1360, 1340, 1280, 1255, 1240, 1170, 1110, 1075, 985, 930, 905, 880, 860, 805, 775, 745, 720, 695, 655, 615

7-(2-Methylbutoxy)-4-phenylcumarin (25)

Darstellung nach dem EINHORNschen Verfahren aus **19** und 2-Methylbutyrylchlorid. Farblose Kristallnadeln aus Äthanol.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 102 °C

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (322)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 322 (3), 284 (20), 239 (32), 238 (29), 226 (36), 225 (22), 224 (100), 211 (28), 193 (29), 192 (26), 165 (50), 155 (52), 154 (24), 153 (72), 152 (60), 137 (20), 127 (36), 125 (94), 115 (30),

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 1.03 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.30 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH), 1.4 - 2.2 (quint, J = 7 Hz, 2 H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 2.7 (sext, J = 7 Hz, 1 H, CH_3CH), 6.30 (s, 1 H, H am C-3), 6.87 (d, J = 2 Hz, 1 H, H am C-8), 7.08 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H am C-6), 7.47 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5), 7.47 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3090 - 3020, 2960, 2930, 2870, 1745, 1700, 1600, 1545, 1450, 1430, 1400, 1360, 1320, 1250, 1205, 1130, 1110, 1100, 990, 930, 890, 850, 820, 770, 740, 720, 700, 620

4-Phenyl-7-i-valeroxycumarin (26)

Darstellung nach dem EINHORNschen Verfahren aus **19** und i-Valeroylchlorid. Hellockerfarbene Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 92 °C

$C_{26}H_{18}O_4$ (322)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 322 (4), 238 (100), 210 (47), 57 (42)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 7*, Seite 57

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 2950, 2930, 2865, 1750, 1710, 1600, 1540, 1480, 1450, 1435, 1415, 1360, 1345, 1280, 1250, 1135, 1105, 1080, 985, 930, 910, 870, 820, 760, 730, 700, 690

7-Benzoyloxy-4-phenylcumarin (27)

Darstellung nach dem EINHORNschen Verfahren aus **19** und Benzoylchlorid. Farblose Kristalle aus Äthanol oder Äthanol/Wasser.

Ausbeute: 80 % d.Th.

Fp.: 161 °C

$C_{22}H_{14}O_4$ (342)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 342 (12), 106 (24), 105 (100), 77 (73),

¹H-NMR-Spektrum (CDCl₃): δ/ppm = 6.37 (s, 1 H, H am C-3), 7.08 (d, J = 2 Hz, 1 H, H am C-8), 7.29 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 1 H, H am C-6), 7.58 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5), 7.55 (s, 8 H, Aromaten), 8.23 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 2 H, H am C-2 und C-6 des Benzoylrestes)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3060, 3025, 1725, 1600, 1590, 1540, 1490, 1480, 1410, 1360, 1320, 1300, 1240, 1170, 1130, 1110, 1060, 1040, 1015, 980, 930, 880, 870, 800, 780, 760, 745, 725, 690, 675, 665, 630

3.4. FRIES-VERSCHIEBUNG DER ACYLOXYCUMARINE

Gleiche Mengen Acyloxycumarin und Aluminiumtrichlorid sicc. wurden miteinander verrieben und in ein großes Reagenzglas gefüllt. Nun wurde im Ölbad schnell auf 100 °C erhitzt und innerhalb einer halben Stunde auf 120 °C, diese Temperatur wurde bei Substanz **23** wegen des niedrigen Fließpunktes eine Stunde beibehalten, die anderen Substanzen wurden weiter innerhalb einer halben Stunde auf 140 - 170 °C erhitzt und eine Stunde bei dieser Temperatur belassen. Dann wurde schnell in Eis abgekühlt, das Reagenzglas zerschlagen, das feste Produkt fein gemörsert und zum Entfernen des Aluminiumtrichlorids eine Stunde in HCl/Eiswasser gerührt. Das Rohprodukt war von sandiger Konsistenz, bei den höheren Homologen ölig und von bräunlicher Farbe. Kristallisation der Öle konnte durch geringe Mengen Methanol angeregt werden. Umkristallisation erfolgte meist aus Äthanol.

Auf diese Weise wurden die 8- Acylcumarine **32** bis **37** dargestellt.

8-Acetyl-7-hydroxy-4-methylcumarin (32)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **20** durch Erhitzen auf 170 °C. Gelbe Kristallnadeln aus Äthanol.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Fp.: 165 - 69 °C, Lit.³⁸⁾: 168 °C

$C_{12}H_{10}O_4$ (218)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 218 (84), 203 (92), 190 (72), 175 (100), 172 (24), 147 (40), 119 (30), 115 (20), 91 (72), 89 (28)

1H -NMR-Spektrum ($[D_6]$ DMSO): δ/ppm = 2.39 (d, J = 1 Hz, 3 H, CH_3 am C-4), 2.67 (s, 3 H, CH_3CO), 6.20 (d, J = 1 Hz, 1 H, H am C-3), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.72 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 11.82 (s, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3040, 2960, 2925, 1730, 1700, 1630, 1610, 1590, 1560, 1480, 1445, 1435, 1405, 1385, 1360, 1300, 1280, 1225, 1200, 1160, 1080, 1055, 1020, 960, 890, 840, 825, 810, 795, 775, 710, 650

8-Acetyl-7-hydroxy-4-phenylcumarin (33)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **21** durch Erhitzen auf 170 °C. Gelbe Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Fp.: 166 - 67 °C

$C_{17}H_{12}O_4$ (280)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 280 (100), 265 (87), 253 (20), 252 (100), 238 (20), 237 (98), 234 (20), 209 (26), 181 (24), 153 (37), 152 (83), 151 (26), 139 (22)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ ($[\text{D}_6]\text{DMSO}$): δ/ppm = 2.67 (s, 3 H, CH_3), 6.23 (s, 1 H, H am C-3), 6.93 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-6), 7.40 (d, J = 8 Hz, 1 H, H am C-5), 7.58 (s, 5 H, Aromat), 11.9 (s breit, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): ν/cm^{-1} = 3040, 3020, 1720, 1625, 1615, 1465, 1440, 1405, 1375, 1360, 1350, 1300, 1275, 1215, 1150, 1105, 1050, 1020, 980, 955, 855, 840, 810, 765, 710, 695, 650, 620

7-Hydroxy-4-phenyl-8-propionylcumarin (34)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **22** durch Erhitzen auf 160 °C. Hellgelbes Kristallpulver aus Äthanol.

Ausbeute: 70 % d.Th.

Fp.: 176 °C

$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (294)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 294 (32), 266 (21), 265 (100), 152 (30)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 1.35 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3), 3.53 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH_2), 6.27 (s, 1 H, H am C-3), 6.88 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.60 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.55 (s, 5 H, Aromat), 13.75 (s, 1 H, OH, austauschbar)

8-Butyryl-7-hydroxy-4-phenylcumarin (35)

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift aus **23** durch Erhitzen auf 120 °C. Gelbe Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Fp.: 153 °C

$C_{19}H_{16}O_4$ (308)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 308 (100), 265 (92), 152 (28)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.05 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3), 1.87 (sext, J = 7 Hz, 2 H, CH_2CH_3), 3.37 (t, J = 7 Hz, 2 H, CH_2CO), 6.20 (s, 1 H, H am C-3), 6.80 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.48 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.47 (s, 5 H, Aromat), 13.67 (s, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3050, 2960, 2925, 2870, 1710, 1610, 1570, 1540, 1435, 1360, 1300, 1240, 1220, 1180, 1135, 1075, 1005, 870, 815, 765, 730, 700

7-Hydroxy-4-phenyl-8-i-valeroylcumarin (36)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **26** durch Erhitzen auf 140 °C. Weißes Pulver aus Äthanol.

Ausbeute: 10 % d.Th.

Fp.: 139 °C

$C_{20}H_{18}O_4$ (322)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 2*, Seite 41 und *Abbildung 3*, Seite 42

^1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 7*, Seite 57

IR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Abbildung 2*, Seite 40

8-Benzoyl-7-hydroxy-4-phenylcumarin (37)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **27** durch Erhitzen auf 170 °C. Zartgelbe Kristalle aus Äther/Petroläther bzw. ein braunes, amorphes Pulver von identischem Fließpunkt. Der Mischschmelzpunkt zeigte keine Depression.

Ausbeute: 30 % d.Th.

Fp.: 215 - 25 °C (Zers.)

$\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{O}_4$ (342)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 342 (4), 341 (4), 173 (20), 44 (100), 32 (33)

^1H -NMR-Spektrum (CDCl_3): δ/ppm = 6.12 (s, 1 H, H am C-3), 6.90 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.5 (m, 11 H, Aromaten), 10.87 (s, 1 H, OH, austauschbar)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3060, 3050, 2920, 2850, 1715, 1665, 1620, 1595, 1585, 1565, 1550, 1480, 1460, 1435, 1365, 1345, 1315, 1300, 1220, 1150, 1060, 1020, 1000, 910, 870, 850, 825, 800, 790, 770, 750, 730, 710, 690, 665, 650, 620

3.5. METHYLIERUNG DER 7-HYDROXY- UND 5,7-DIHYDROXYCUMARINE

Die Methylierung der 7-Hydroxycumarine erfolgte nach der CLAISENSchen Carbonatmethode⁵⁰⁾ durch Erwärmen molarer Mengen Cumarin, Methyljodid und Kaliumcarbonat in wenig wasserfreiem Aceton. Die Reaktionsdauer betrug 24 h. Danach wurde das Aceton abfiltriert, der Rückstand mit Chloroform geschüttelt und vom Ungelösten getrennt. Die Filtrate wurden eingeeengt, das feste Produkt umkristallisiert.

Auf diese Weise wurden die 7-Methoxycumarine **38** und **40 - 45** dargestellt.

Zur Darstellung der 5,7-Dimethoxycumarine **64** und **65** wurde anstelle von Methyljodid Dimethylsulfat eingesetzt und zwar pro Mol Hydroxylgruppe ein Mol Dimethylsulfat. Die Reaktionszeit betrug 4 h.

7-Methoxy-4-phenylcumarin (38)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **19**. Farblose Kristallnadeln aus Äthanol/Wasser (1 + 1).

Ausbeute: 95 % d.Th.

Fp.: 114 °C

$C_{16}H_{12}O_3$ (252)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 252 (31), 224 (100)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 6.19 (s, 1 H, H am C-3), 6.78 (dd, $J = 9$ Hz, $J = 2$ Hz, 1 H, H am C-6), 6.86 (s, 1 H, H am C-8), 7.3 - 7.5 (m breit, 6 H, H am C-5 und Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080, 3010, 2980, 2940, 2920, 2840, 1720, 1700, 1620, 1600, 1565, 1555, 1490, 1470, 1445, 1430, 1410, 1380, 1365, 1345, 1320, 1285, 1240, 1210, 1180, 1095, 1075, 1000, 965, 890, 860, 830, 810, 770, 720, 710, 690, 640, 600

8-Acetyl-7-methoxy-4-methylcumarin (40)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **32**. Farblose Kristallnadeln aus Äthanol/Wasser (1 + 1).

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 136 - 37 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4$ (232)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 232 (23), 217 (100), 189 (36), 174 (28)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 2.41 (d, J = 1 Hz, 3 H, CH_3 am C-4), 2.60 (s, 3 H, CH_3CO), 3.95 (s, 3 H, OCH_3), 6.13 (d, J = 1 Hz, 1 H, H am C-3), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.60 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3080, 3010, 2980, 2940, 2920, 2740, 1720, 1700, 1620, 1610, 1565, 1490, 1470, 1445, 1430, 1410, 1380, 1365, 1345, 1320, 1285, 1250, 1240, 1210, 1180, 1095, 1075, 1000, 965, 890, 860, 830, 810, 770, 720, 710, 690, 640, 600

8-Acetyl-7-methoxy-4-phenylcumarin (41)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **33**. Farblose Kristallnadeln aus Äthanol/Wasser (1 + 1).

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 143 °C

$C_{16}H_{14}O_4$ (294)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 294 (27), 280 (20), 279 (100), 236 (22), 165 (38), 152 (49)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 2.63 (s, 3 H, CH_3CO), 3.93 (s, 3 H, OCH_3), 6.20 (s, 1 H, H am C-3), 6.82 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.44 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.48 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 2980, 2940, 2920, 2840, 1730, 1710, 1605, 1590, 1550, 1480, 1440, 1365, 1345, 1285, 1230, 1155, 1115, 1080, 1025, 995, 945, 870, 850, 820, 800, 765, 705, 695, 640, 600

7-Methoxy-4-phenyl-8-propionylcumarin (42)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **34**. Helloran-gene Flitter aus Äthanol/Wasser (1 + 1).

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 143 °C

$C_{19}H_{16}O_4$ (308)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 308 (20), 280 (41), 279 (100), 236 (20), 152 (22)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.23 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 2.93 (q, J = 7 Hz, 2 H, CH_2CO), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 6.23 (s, 1H, H am C-3), 6.90 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.50 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.53 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3100, 3050, 2970, 2930, 2840, 1720, 1685, 1580, 1545, 1480, 1435, 1400, 1360, 1340, 1285, 1235, 1200, 1160, 1100, 1085, 1035, 1020, 930, 855, 820, 770, 760, 710, 700, 620

8-Butyryl-7-methoxy-4-phenylcumarin (43)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **35**. Gelbe Flitter aus Äthanol.

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 105 - 08 °C

$\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (322)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 322 (6), 279 (69), 165 (20), 164 (100), 151 (38)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 1.03 (t, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.82 (sext, J = 7 Hz, 2 H, CH_3CH_2), 2.90 (t, J = 7 Hz, 2 H, CH_2CO), 3.92 (s, 3 H, OCH_3), 6.22 (s, 1 H, H am C-3), 6.89 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.51 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.55 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3050, 2970, 2920, 2865, 2840, 1720, 1685, 1580, 1545, 1480, 1440, 1360, 1315, 1280, 1245, 1200, 1160, 1125, 1095, 1070, 1020, 960, 880, 850, 800, 785, 770, 760, 750, 705, 700, 610

7-Methoxy-4-phenyl-8-i-valeroylcumarin (44)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **36**. Weiße Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 88 - 90 °C

$C_{21}H_{20}O_4$ (336)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 336 (9), 280 (20), 279 (100)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.00 (d, J = 7 Hz, 6 H, CH_3), 2.3 (m flach, 1 H, $\underline{CH}(CH_3)_2$), 2.77 (d, J = 7 Hz, 2 H, CH_2CO), 3.87 (s, 3 H, OCH_3), 6.17 (s, 1 H, H am C-3), 6.85 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.46 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.50 (s, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 2955, 2865, 1720, 1690, 1600, 1580, 1550, 1480, 1450, 1430, 1360, 1315, 1290, 1250, 1200, 1155, 1125, 1100, 1060, 1020, 970, 935, 915, 885, 850, 810, 760, 705, 695, 635, 610

8-Benzoyl-7-methoxy-4-phenylcumarin (45)

Darstellung nach allgemeinen Vorschrift aus **37**. Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 190 - 94 °C

$C_{23}H_{16}O_4$ (356)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 356 (80), 279 (100), 265 (47), 165 (20), 152 (24), 105 (47), 77 (53)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 3.80 (s, 3 H, OCH_3), 6.19 (s, 1 H, H am C-3), 6.90 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.55 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5), 7.50 (s, 8 H, Aromaten), 7.90 (dd, J = 8 Hz, J = 2 Hz, 2 H, H am C-2 und C-6 am Benzoylrest)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3070 - 2840, 1715, 1665, 1580, 1540, 1480, 1435, 1360, 1305, 1285, 1250, 1150, 1080, 1030, 1010, 910, 850, 810, 790, 760, 740, 690, 680, 655, 620$

8-Acetyl-5,7-dimethoxy-4-methylcumarin (64)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **62**. Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 95 % d.Th.

Fp.: 180 °C, Lit.⁶⁴⁾: 178 - 80 °C

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (262)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 262 (19), 247 (100), 219 (28)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 13*, Seite 77

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1} = 3060, 2990, 2975, 2960, 2920, 1720, 1615, 1580, 1485, 1465, 1450, 1440, 1420, 1375, 1350, 1330, 1240, 1205, 1180, 1105, 1080, 1030, 1020, 1005, 970, 950, 895, 840, 810, 785, 720, 690, 680, 640$

6-Acetyl-5,7-dimethoxy-4-methylcumarin (65)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **63**. Farblose Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 95 % d.Th.

Fp.: 172 - 74 °C, Lit.⁶⁴⁾: 165 - 66 °C

$\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_5$ (262)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 262 (4), 173 (100), 127 (22), 69 (32), 58 (23), 43 (56)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 13*, Seite 77

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3035, 3000, 2975, 2920, 1800 (klein), 1730, 1690, 1600, 1475, 1460, 1440, 1380, 1355, 1295, 1250, 1210, 1200, 1180, 1160, 1100, 1060, 1030, 1005, 985, 925, 895, 850, 820, 780, 730, 695, 685

3.6. BROMIERUNG DER 8-ACYLCUMARINE

Die Bromierung erfolgte nach ROSENMUND⁵³⁾. Es wurden nicht mehr als 3g Acylverbindung eingesetzt, da bei größeren Ansätzen, besonders bei Substanz **40**, die Ausbeuten geringer wurden. Das Brom wurde in geringem Überschuß eingesetzt. Zur Vertreibung des Bromwasserstoffs wurde im Stickstoffstrom gearbeitet. Nach beendeter Reaktion wurden die letzten Bromreste durch Zugabe geringer Mengen Natriumpyrosulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) zum Waschwasser entfernt.

Auf diese Weise wurden die Cumarine **49** - **52** dargestellt.

8-Bromacetyl-7-methoxy-4-methylcumarin (49)

Die Darstellung erfolgte nach der allgemeinen Vorschrift aus **40**. Die Isolierung des Monobromproduktes erfolgte durch fraktionierte Kristallisation in Äthanol, worin das gewünschte Produkt - farblose Kristalle - am schwersten löslich ist.

Ausbeute: 25 % d.Th.

Fp.: 186 - 88 °C

$\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{BrO}_4$ (310, ms)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 310/312 (5/5), 279 (64), 217 (100), 189 (23), 174 (20), 43 (43)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 2.63 (d, J = 1 Hz, 3 H, CH_3 am C-4), 4.10 (s, 3 H, OCH_3), 4.57 (s, 2 H, CH_2Br), 6.53 (d, J = 1 Hz, 1 H, H am C-3), 7.25 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 8.12 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-5)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3090, 2920, 2845, 1720, 1590, 1560, 1480, 1450, 1430, 1375, 1360, 1280, 1260, 1170, 1130, 1120, 1085, 1020, 920, 885, 865, 840, 810, 785, 770, 730, 690, 640, 620

8-(2-Brompropionyl)-7-methoxy-4-phenylcumarin (50)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **42**. Farblose Kristalle aus Methanol.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Fp.: 124 - 25 °C

$\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{BrO}_4$ (386, ms)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 386/388 (2/2), 280 (21), 279 (100)

$^1\text{H-NMR-Spektrum}$ (CDCl_3): δ/ppm = 1.95 (d, J = 7 Hz, 3 H, CH_3CH), 3.97 (s, 3 H, OCH_3), 5.20 (q, J = 7 Hz, 1 H, CHBr), 6.25 (s, 1 H, H am C-3), 6.92 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.55 (m, 6 H, Aromat und H am C-5)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3070, 3050, 2965, 2940, 2915, 2840, 1700, 1580, 1540, 1475, 1430, 1355, 1320, 1305, 1280, 1210, 1160, 1080, 1040, 1010, 965, 920, 845, 810, 765, 700, 660

8-(2-Brombutyryl)-7-methoxy-4-phenylcumarin (51)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **43**. Helles Kristallpulver aus Äthanol.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Fp.: 100 - 05 °C

$C_{20}H_{17}BrO_4$ (400, ms)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 400/402 (4/4). 279 (100), 264 (83), 157 (51), 132 (20), 106 (31), siehe auch theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 4*, Seite 51

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.15 (t, J = 7.5 Hz, 3 H, CH_3CH_2), 1.6 - 2.5 (sext, J = 7.5 Hz, 2 H, CH_3CH_2), 3.90 (s, 3 H, OCH_3), 4.95 (dd, J = 8, J = 6 Hz, 1 H, CHBr), 6.12 (s, 1 H, H am C-3), 6.83 (d, J = 9 Hz, 1 H, H am C-6), 7.2 - 7.6 (m, 6 H, H am C-5 und Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3050, 2970, 2940 - 2930, 2870, 2840, 1715, 1600, 1580, 1540, 1480, 1430, 1360, 1280, 1240, 1200, 1160, 1080, 1015, 950, 890, 850, 810, 775, 760, 740, 690, 665, 620

8-(2-Brom-i-valeroyl)-7-methoxy-4-phenylcumarin (52)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **44**. Helles Kristallpulver aus Äthanol.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Fp.: 120 - 25 °C

$C_{21}H_{19}BrO_4$ (414, ms)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema* 4, Seite 51

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 7*, Seite 57

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3050, 2960, 2910, 2865, 2840, 1700, 1580, 1540, 1480, 1430, 1360, 1280, 1200, 1150, 1080, 910, 760, 700

3.7. DEHYDROBROMIERUNG DER 8-BROMACYLCUMARINE

Der Auswahl der Reaktionsbedingungen lag eine Arbeit von OEDIGER und Mitarbeitern⁵⁵⁾ zugrunde.

4.5 mmol Bromacylverbindung wurde in trockenem Benzol gelöst, 6.5 mmol 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN) dazu gegeben und das Reaktionsgemisch 2 h unter Stickstoffstrom am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde der Ansatz in Eis/verdünnte Schwefelsäure gegeben, mit Chloroform ausgeschüttelt und der organische Auszug neutral gewaschen. Nach dem Trocknen mit Magnesiumsulfat und Abziehen des Chloroforms blieb ein dunkles Öl zurück, welches mit geringen Mengen Methanol kristallisierte. Da Umkristallisation nicht gelang und das DC außer Verunreinigungen, die am Start blieben, nur einen Substanzfleck zeigte, erfolgte die Reinigung des Rohproduktes über eine kurze, dicke Säule mit Kieselgel H (Korngröße: 0.063 - 0.2 mm). Als Elutionsmittel wurde Chloroform verwandt. Das durch Abziehen des Chloroforms erhaltene Produkt kristallisierte aus Äthanol.

Auf diese Weise wurden die Cumarine **53** und **54** dargestellt.

8-Crotonyl-7-methoxy-4-phenylcumarin (53)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **51**. Weißes Kristallpulver.

Ausbeute: 20 % d.Th.

Fp.: 163 - 66 °C

$C_{20}H_{16}O_4$ (320)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 320 (28), 305 (7), 289 (12), 279 (100), 275 (14), 265 (12), 261 (1), 251 (7), 236 (12), siehe auch theoretischer Teil, Seite 55

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Abbildung 4*, Seite 53

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3060, 3020, 2950, 2910, 2840, 1710, 1650, 1600, 1590, 1545, 1480, 1450, 1435, 1360, 1320, 1285, 1250, 1200, 1180, 1165, 1155, 1130, 1090, 1025, 950, 930, 885, 850, 795, 780, 770, 710, 700, 695

7-Methoxy-8-(3-methylcrotonyl)-4-phenylcumarin (54)

Darstellung nach der allgemeinen Vorschrift aus **52**. Weißes Kristallpulver.

Ausbeute: 15 % d.Th.

Fp.: 180 - 181 °C

$C_{21}H_{18}O_4$ (334)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Abbildung 5*, Seite 58 und *Fragmentierungsschema 5*, Seite 59

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 7*, Seite 57

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3050, 3000, 2970 - 2890, 2835, 1705, 1660, 1590, 1545, 1480, 1430, 1360, 1280, 1240, 1220, 1175, 1160, 1100, 1080, 1050, 1020, 960, 910, 840, 800, 760, 740, 700, 690, 660, 620

3.8. DARSTELLUNG VON 7-METHOXY-4-PHENYL-8-(3-p-CHLORPHENYL-ARYLOYL)-CUMARIN (**56**)

2 g **41** und 1 g p-Chlorbenzaldehyd wurden in 10 ml äthanolischer Kalilauge (4%) gelöst und bei Raumtemperatur gerührt. Nach 10 min fiel ein festes Produkt aus, doch wurde zur Vollendung der Reaktion noch weitere 15 min gerührt, dann wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Es entstand ein amorphes, weißes Pulver. Das Filtrat wurde mit Essigsäure neutralisiert, doch wurde daraus **56** nicht mehr isoliert.

Ausbeute: 60 % d.Th.

Fp.: 208 °C

$\text{C}_{25}\text{H}_{17}\text{ClO}_4$ (416, ms)

MS-Spektrum: theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 6*, Seite 62 und *Abbildung 6*, Seite 63

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 8*, Seite 61

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3050, 2920, 2835, 1710, 1640, 1580, 1475, 1430, 1395, 1360, 1280, 1190, 1150, 1120, 1080, 1020, 1000, 965, 840, 810, 780, 755, 690

3.9. DARSTELLUNG VON 8-CYANACETYL-7-METHOXY-4-METHYLCUMARIN (57)⁶⁰⁾

1 g Substanz **49** wurde mit 200 mg Natriumcyanid, frisch getrocknet, in 10 ml wasserfreiem DMSO (Calciumhydrid) gelöst und 3 - 4 h bei 30 - 40 °C belassen. Nachdem das DC vollständige Umsetzung anzeigte, wurde das flüssige, mittelbraune Produkt langsam unter Rühren in die 5fache Menge Salzsäure (10%) gegossen. Es schieden sich dicke, gelbe Flocken ab, die abgesaugt und häufig mit Wasser und Äther (kalt) gewaschen wurden. Umkristallisation war nicht möglich, da die Substanz sehr thermolabil ist und sich beim Erwärmen in organischen Lösungsmitteln rasch zersetzt. Die gelbe Farbe des amorphen Produktes scheint von einem Zersetzungsprodukt zu rühren, da der farblose Substanzfleck im DC sich erst nach einigen Stunden gelb färbt.

Ausbeute: 95 % d.Th.

Fp.: 163 °C (Zers.)

$C_{14}H_{11}NO_4$ (257)

MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 257 (19), 217 (100), 189 (21), 174 (21)

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 9*, Seite 65

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3020, 3010, 2950, 2840, 2260 (klein), 1720, 1620, 1595, 1560, 1490, 1455, 1430, 1380, 1365, 1290, 1290, 1230, 1175, 1090, 1025, 930, 885, 850, 800

3.10. DARSTELLUNG VON 8-{1-[2-CYANO-1-(3-PHENYL-3-PROPOXY)-VINYLEN]}-7-METHOXY-4-METHYLCUMARIN (59)⁶³⁾

770 mg (3 mmol) **57** wurden in 3 ml wasserfreiem DMSO (Calciumhydrid) gelöst und zu einer Suspension von 75 mg (3 mmol) Natriumhydrid in 1 ml wasserfreiem DMSO getropft. Dazu wurden 600 mg (3 mmol) Phenyläthylbromid gegeben und 1 h auf 70 °C erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Produkt in 10proz. Salzsäure gegossen, wobei sich ein dunkles Öl abschied. Es wurde in Benzol gelöst und mehrmals mit Kohle gekocht, bis die Lösung nur noch schwach gelb gefärbt war. Darauf wurde bis zur ersten Trübung mit Ligroin versetzt und einige Tage ruhig stehen gelassen, bis sich weiße Kristalle gebildet hatten. Langsames Auskristallisieren war unbedingt erforderlich, da sich sonst wieder ein Öl abschied.

Ausbeute: 1 - 3 % d.Th.

Fp.: 143 - 45 °C

$C_{23}H_{21}NO_4$ (375)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema* 7, Seite 70

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Abbildung* 7, Seite 68

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3060, 2970, 2925, 2840, 2210 (scharf), 1730, 1605, 1585, 1555, 1490, 1440, 1420, 1375, 1350, 1330, 1280, 1230, 1210, 1175, 1085, 940, 895, 850, 800, 780, 750, 710, 700

3.11. DARSTELLUNG VON 8-ACETYL-7-NAPHTHOYLOXY-4-PHENYLCUMARIN
(60)⁶⁸⁾

Weißer wasserähnliche Kristalle aus Eisessig.

Ausbeute: 90 % d.Th.

Fp.: 172 - 74 °C

$C_{28}H_{18}O_5$ (434)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 8*,
Seite 74

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 10*, Seite 72

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3040, 1720, 1690, 1580, 1500, 1470,
1430, 1405, 1360, 1340, 1255, 1220, 1175, 1100, 1045, 975, 850,
800, 770, 710, 690, 650

3.12 DARSTELLUNG VON 1-(1-NAPHTHYL)-3-[8-(7-HYDROXY-4-PHENYL-
CUMARYL)]PROPAN-1,3-DION (61)⁶⁸⁾

Gelbe Kristalle aus Äthanol.

Ausbeute: 50 % d.Th.

Fp.: 193 - 95 °C

$C_{28}H_{18}O_5$ (434)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 9*,
Seite 75

1H -NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 10*, Seite 72

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3040, 1720, 1610 - 1530, 1460, 1430, 1410, 1370, 1315, 1295, 1260, 1230, 1190, 1170, 1150, 1100, 1065, 1040, 1015, 995, 980, 865, 840, 810, 790, 775, 760, 730, 715, 690, 650, 630, 620, 610

3.13. DARSTELLUNG VON 5-METHOXY-2,2-DIMETHYL-8-OXO-10-PHENYL- 2H,8H-BENZO[1,2-b:3,4-b']DIPYRAN (**84**)⁸⁴⁾

334 mg **96** (1 mmol) und 600 mg **90** (4 mmol) wurden in 80 mg Pyridin (1 mmol) 12 h auf 170 °C erhitzt. Anschließend wurde das Pyridin im Vakuum abgezogen und der Rückstand in verdünnte Salzsäure gegeben, worin Substanz **90** löslich ist und ein festes, braunes Produkt ausfällt. Das DC zeigt nahezu vollständige Umsetzung von **96**. Neben dem neu entstandenen Produkt gibt es einige schwache Substanzflecken, während ein großer Teil am Start bleibt. Die Reinigung des amorphen Produktes erfolgte dickschichtchromatographisch (Fließmittel Benzol) zu einem weißen Pulver.

Ausbeute: 10 % d.Th.,

Fp.: 177 - 80 °C

$\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{O}_4$ (334)

MS-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Fragmentierungsschema 10*, Seite 98

¹H-NMR-Spektrum: siehe theoretischer Teil, *Tabelle 21*, Seite 97

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/\text{cm}^{-1}$ = 3090, 3050, 3010, 2975, 2960, 2930, 2845, 1705, 1630, 1580, 1545, 1485, 1450, 1435, 1410, 1360, 1350, 1335, 1315, 1240, 1200, 1190, 1180, 1155, 1120, 1095, 1020, 1000, 970, 940, 875, 860, 850, 825, 805, 785, 775, 765, 745, 730, 700, 615,

3.14. SPEKTRENDATEN DES CALOPHYLLOLIDS (15)

 $C_{26}H_{24}O_5$ (416)MS-Spektrum: m/e (rel.Int./%) = M^+ 416 (13), 401 (100)

1H -NMR-Spektrum ($CDCl_3$): δ/ppm = 1.00 (s, 6 H, CH_3 am C-2),
 1.95 (d angespalten, J = 8 Hz, 3 H, CH am C-3 der Acylgruppe),
 2.02 (s angespalten, 3 H, CH_3 am C-2 der Acylgruppe), 3.81
 (s, 3 H, OCH_3), 5.51 (d, J = 10 Hz, 1 H, H am C-3),
 6,06 (s, 1 H, H am C-9), 6.52 (d, J = 10 Hz, 1 H, H
 am C-4), 6.72 (q angespalten, J = 8 Hz, 1 H, H am C-3 der
 Acylgruppe), 7.4 (s breit, angespalten, 5 H, Aromat)

IR-Spektrum (KBr): $\tilde{\nu}/cm^{-1}$ = 3055, 3015, 2985, 2960, 2910, 2845,
 1730, 1645, 1630, 1600, 1590, 1570, 1485, 1450, 1435, 1415,
 1375, 1360, 1335, 1275, 1240, 1210, 1180, 1130, 1110, 1060,
 1030, 1010, 990, 970, 900, 855, 805, 795, 760, 755, 690,
 670, 650

PHARMAKOLOGISCHER TEIL

Madame J. Polonsky vom Institut de Chimie des Substances Naturelles, Gif-sur-Yvette, Frankreich, bin ich für die Übersendung einer Testmenge Calophyllolid sehr dankbar.

Die Rattenversuche wurden am Institut für Klinische Pharmakologie der Freien Universität Berlin im Klinikum Steglitz unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. N. Rietbrock durchgeführt. Für seine Einweisung in die Arbeitsmethodik und für seine stete Hilfsbereitschaft danke ich ihm sehr herzlich.

Die Kaninchenversuche wurden am Institut für Versuchstierkunde und Versuchstierkrankheiten der Freien Universität durchgeführt. Für wesentliche Hilfe bei der Durchführung der Tests danke ich Herrn Dr. F. Gruber ebenfalls sehr herzlich.

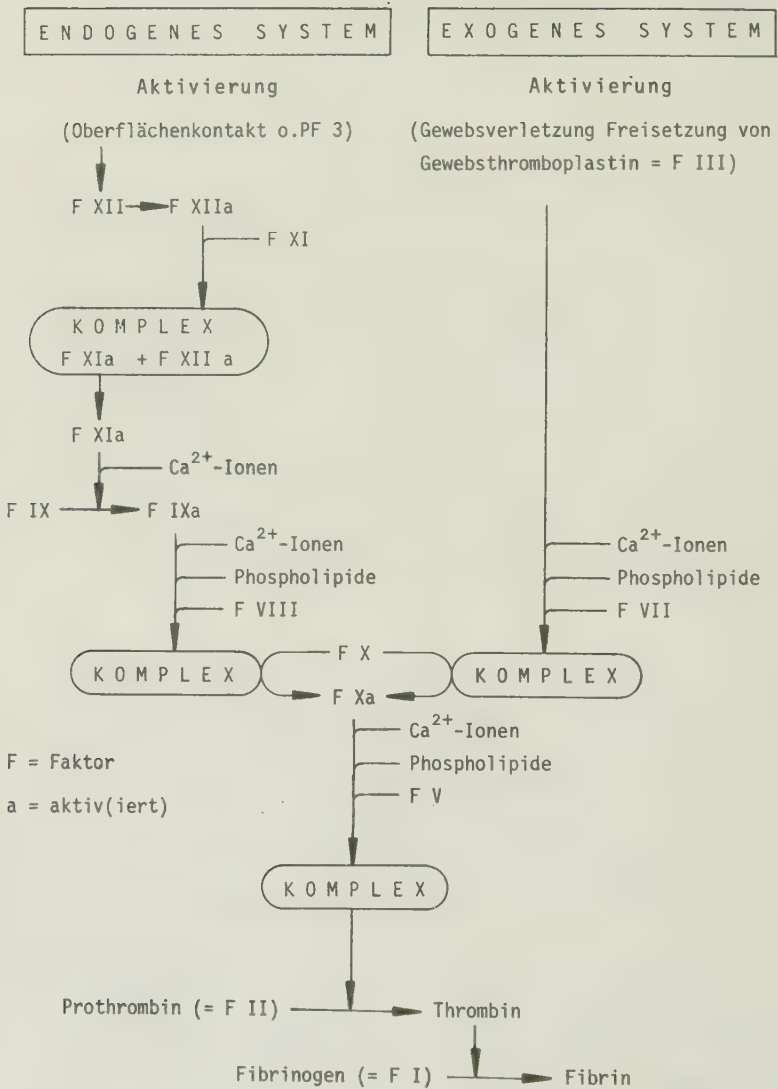
4. PHARMAKOLOGISCHER TEIL

4.1. ALLGEMEINES

Der Ablauf der plasmatischen Blutgerinnung als Teil der Hämostase ist ein sehr komplexer Vorgang, an dem viele Faktoren beteiligt sind. Obwohl die biochemische Forschung in den letzten Jahren zu neuen, wesentlichen Erkenntnissen führte, gelang es noch nicht, ein einheitliches Modell für den Gerinnungsablauf aufzustellen. Ob dieses sich aus dem Kaskadenmodell von DAVIE und RATNOFF⁸⁹⁾ und MACFARLANE⁹⁰⁾ und den von SEEGER⁹¹⁾ entwickelten Vorstellungen, bei denen positive und negative Feedback-Mechanismen eine Rolle spielen, erarbeiten läßt, bleibt abzuwarten.

Am Blutgerinnungsablauf sind drei anatomische Kompartimente beteiligt: das Blutplasma, die Blutplättchen (Thrombocyten) und das Gewebe. Die Auslösung des Gerinnungsablaufes geschieht durch Faktoren, die im Gewebe oder den Blutplättchen lokalisiert sind und unter physiologischen Bedingungen nicht wirksam werden können, da sie von den Plasmafaktoren getrennt sind.

Die plasmatischen Gerinnungsfaktoren, die nach der Reihenfolge ihrer Entdeckung römisch numeriert wurden, haben Peptidstruktur und wirken als proteolytische Enzyme. Nach Einleitung des



Schema 4: Ablauf der Blutgerinnung im plasmatischen System⁹⁴⁾

Blutgerinnungsvorganges aktivieren sie sich untereinander in einer bestimmten Reihenfolge meist durch Abspaltung von Peptiden⁹²⁾.

Diese Umwandlung vollzieht sich an Komplexen, die von den beteiligten Gerinnungsfaktoren gebildet werden. Phospholipide dienen dabei häufig als Oberfläche, da sie eine optimale Anordnung der Enzymproteine erlauben. Die Bindung der Gerinnungsfaktoren an diese Lipide erfolgt nur in Gegenwart von Calcium-Ionen⁹³⁾.

Das *Schema 4* soll einen Eindruck von den wichtigsten Vorgängen bei der Blutgerinnung vermitteln⁹⁴⁾.

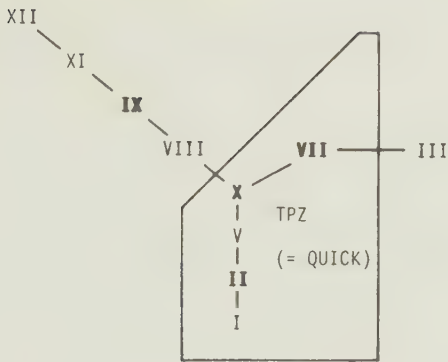
Durch Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin kommt es zur Gerinnselbildung. Diese Umwandlung wird durch Thrombin bewirkt, das seinerseits aus dem im Blut vorhandenen Prothrombin (Faktor II) entsteht. Dieser letztgenannte Prozeß läuft unter der Einwirkung eines aus aktivem Faktor X (F Xa), Calcium-Ionen, Faktor V und Phospholipiden gebildeten Komplexes ab. Zur Bildung dieses Komplexes kommt es durch Aktivierung des Faktors X, was auf zwei Wegen geschehen kann: exogen oder endogen.

Exogen kommt es durch Gewebsläsion (z.B. Schnittwunde) zur Freisetzung des Gewebsthromboplastins mit dem Faktor III,

der zusammen mit im Blut vorhandenen Calcium-Ionen, Phospholipiden und Faktor VII einen Faktor X aktivierenden Komplex bildet.

Endogen wird der entsprechende Komplex auf wesentlich kompliziertere Weise gebildet. Im (äußerlich) unverletzten Gefäß kommt es durch Kontakt mit subendothelialen Schichten der Gefäßwand oder auch durch den aus Blutplättchen stammenden Faktor 3 (PF 3) zur Aktivierung des Faktors XII. In vitro läßt sich diese Aktivierung durch Kontakt des Blutes mit Glasoberflächen, Kaolin, Asbest u.a.m. herbeiführen. Über einen Komplex wird Faktor XI aktiviert und bewirkt dann im Zusammenspiel mit Calcium-Ionen die Aktivierung des Faktors IX. Aktivierter Faktor IX (F IXa) bildet schließlich mit Calcium-Ionen, Phospholipiden und Faktor V den Faktor X aktivierenden Komplex des endogenen Systems.

Im folgenden stark vereinfachenden *Schema 5* sind die vier plasmatischen Gerinnungsfaktoren, deren Synthese Vitamin K abhängig ist, stärker gezeichnet. Es sind die Faktoren II, VII, IX und X. Sie gehören teils zum endogenen, teils zum exogenen und teils zum weiterführenden Gerinnungssystem. Durch die Thromboplastinzeit-Bestimmung (TPZ, QUICK-Wert), in der durch Gabe von Gewebsthromboplastin das exogene Gerinnungssystem ausgelöst wird, würde ein Mangel der Vitamin K abhängigen Faktoren II, VII und X erfaßt werden.



Schema 5

Da der Faktor VII eine sehr kurze plasmatische Halbwertszeit aufweist (ca. 5 h), eignet sich der QUICK-Test zur Kontrolle der Gerinnungsfähigkeit des Blutes kurze Zeit nach Applikation der zu untersuchenden Substanzen sehr gut.

4.2. TESTUNG AN DER RATTE

4.2.1. VERSUCHSTIERE

Als Versuchstiere wurden 150 - 200 g schwere männliche Albinoratten vom Typ SPRAGUE-DAWLEY verwendet. Die Tiere erhielten ALTROMIN-Standarddiät für Ratten und Mäuse sowie Wasser ad lib. Die Tiere wurden nur einmal in den Versuch genommen.

4.2.2. APPLIKATION DER SUBSTANZEN

Die zu testenden Substanzen wurden im Achatmörser fein zerrieben, bevor von ihnen eine Suspension hergestellt wurde, die nach weitgehender Homogenisierung mittels Ultraschall den Tieren appliziert wurde. Als Vehikel wurde anfangs eine 1proz. Gummi arabicum-Lösung, später 1proz. Methylzellulose-Lösung verwendet, der als Lösungsvermittler 1% Tween 80[®] zugesetzt wurde.

Die Applikation der jeweiligen Suspension erfolgte oral mit Hilfe einer Schlundsonde, wobei die Tiere vorher nüchtern gestellt wurden, oder intraperitoneal. Von jeder Suspension wurde einmalig an drei Ratten je 1 ml gegeben.

4.2.3. BLUTENTNAHME, PLASMAGEWINNUNG

In eine Spritze mit Maßeinteilung (Ablesegenauigkeit: $\frac{1}{20}$ ml) wurden 0.1 ml einer Mischung aus gleichen Teilen 0.1 M Natriumcitratlösung und physiologischer Kochsalzlösung aufgezogen. Mit der so vorbereiteten Spritze wurde dem jeweiligen Tier dann mittels Herzpunktion Blut ad 0.5 ml entnommen. Unmittelbar nach der Blutentnahme wurden Blut und Citrat-/Kochsalzlösung sorgfältig unter Vermeidung von Schaumbildung miteinander vermischt. Durch die Technik der Herzpunktion konnte ein und demselben Tier bis zu dreimal am Tag und an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen Blut entnommen werden.

Die Blutentnahme erfolgte im 12 h Intervall bis 72 h nach Applikation der Substanzen.

Das entcalcifizierte Blut wurde in ein Plastikzentrifugenglas überführt und anschließend in einer EPPENDORF-Tischzentrifuge 2 min lang bei 15 000 U/min zentrifugiert. Das überstehende Plasma wurde abpipettiert und zur Messung verwendet.

4.2.4. QUICK-WERTBESTIMMUNG (TPZ-BESTIMMUNG)

Da sich herausstellte, daß die einzelnen Ratten im unbehandelten Zustand unterschiedliche QUICK-Werte aufwiesen ($7 - 13$ s),

wurde für jede in den Test genommene Ratte ihre "individuelle" QUICK-Zeit bestimmt (Ausgangswert, AW). Zur Kontrolle wurden mehrere Ratten in unbehandeltem Zustand an mehreren aufeinanderfolgenden Tagen zweimal pro Tag punktiert und ihre QUICK-Werte bestimmt. Der individuelle QUICK-Wert blieb dabei annähernd konstant (± 1.5 s).

Für die TPZ-Bestimmung wurde das Coagulometer CU 500 der Firma BIODYNAMICS verwendet.

Als Reagenz wurde Calcium-Thromboplastin der BEHRING WERKE AG benutzt, dessen nach Vorschrift hergestellte Lösung 15 min lang bei 37 °C inkubiert wurde.

Die Küvette des Coagulometers wurde mit 0.2 ml der auf 37 °C vorgewärmten Calcium-Thromboplastin-Lösung beschickt und in den Strahlengang des Gerätes gebracht. Nach Nullstellung des elektronischen Zählwerkes wurden 0.1 ml des auf 37 °C vorgewärmten Plasmas zu der Calcium-Thromboplastin-Lösung in der Küvette gegeben, wodurch das Zählwerk automatisch gestartet wurde. Die vom Zählwerk angezeigte Zeit (Genauigkeit: 0.1 s) wurde notiert und die Messung wiederholt.

4.2.5. AUFSTELLUNG EINER EICHGERADEN

Eine gegenüber der Norm verlängerte TPZ bedeutet eine Verminderung mindestens eines der mit diesem Test erfaßten Gerinnungsfaktoren (siehe *Schema 5*). Verdünnt man Normalplasma, so wird die TPZ gegenüber der des Normalplasmas verlängert.

Die Plasmakonzentration der Gerinnungsfaktoren läßt sich in Prozent der Norm angeben, wenn man sich von einem Normalplasma eine Verdünnungsreihe herstellt, die dazugehörigen QUICK-Werte bestimmt, aus beiden eine Bezugskurve erstellt und die TPZ des fraglichen Plasmas auf diese Kurve bezieht.

Trägt man auf der Abszisse eines Koordinaten-Systems die QUICK-Werte der einzelnen Verdünnungen auf, auf der Ordinate die Reziprokwerte der dazugehörigen Prozente (Normalplasma = 100 %), so erhält man als Bezugskurve annähernd eine Gerade, mit deren Hilfe sich über die ermittelten QUICK-Werte der untersuchten Plasmen die zugehörige Plasmakonzentrationen in Prozent der Norm leicht angeben lassen.

Mit Hilfe des Plasmas von sechs unbehandelten Ratten wurde eine derartige Bezugskurve erstellt (siehe *Tabelle 22* und *Abbildung 13*).

Der für eine Thromboseprophylaxe beim Menschen angestrebte Bereich liegt bei einer Gerinnungsfähigkeit von 15 - 25 % der Norm (in *Abbildung 13* punktiert).

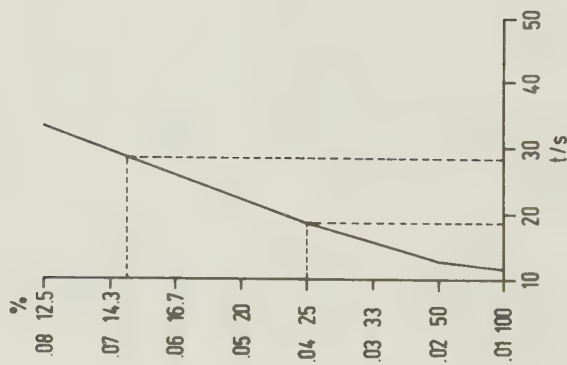


Abbildung 13: Eichgerade zur Ermittlung
der Gerinnungsfähigkeit
des Rattenblutes in % der
Norm

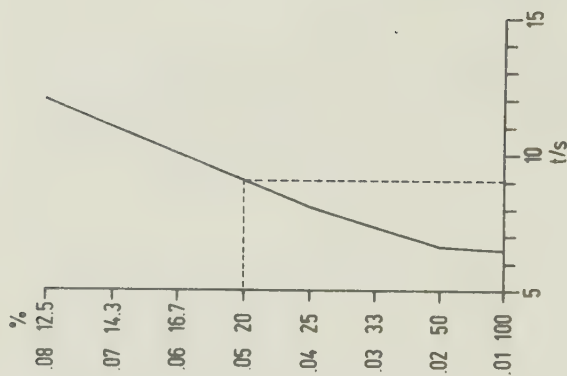


Abbildung 14: Eichgerade zur Ermittlung
der Gerinnungsfähigkeit
des Kaninchenblutes in %
der Norm

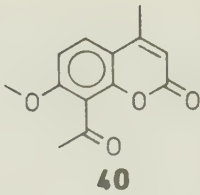
	100 %	50 %	25 %	12.5 %
Ratte 1	12.1	13.5	19.0	33.0
Ratte 2	11.7	13.1	18.9	34.8
Ratte 3	11.5	12.5	18.2	33.4
Ratte 4	11.7	12.8	18.6	33.3
Ratte 5	12.4	13.0	18.7	31.5
Ratte 6	11.3	12.6	18.0	31.5
Mittel	11.78	12.91	18.56	33.16

Tabelle 22: Verdünnungsreihe von Normalplasma mit zugehörigen QUICK-Werten [s]

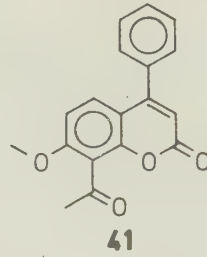
Da die normale Schwankungsbreite der TPZ bei unbehandelten Tieren zu verschiedenen Zeiten ± 1.5 s beträgt, kann, wie aus *Abbildung 13* zu entnehmen ist, die Wirksamkeit einer Substanz erst festgestellt werden, wenn sie die Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf unter 50 % senkt.

4.2.6. TESTUNG VON EIGENEN SUBSTANZEN SOWIE TROMEXAN[®] UND CALOPHYLLOLID

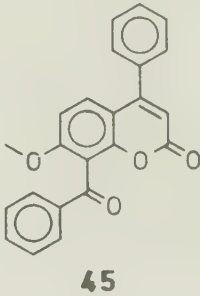
Die Substanzen **40, 41, 45, 54, 56, 57, 61, 62, 70** und **75** wurden auf die beschriebene Weise (oral) in den in *Tabelle 23* angegebenen Dosierungen getestet. Alle Tiere überlebten die hohen



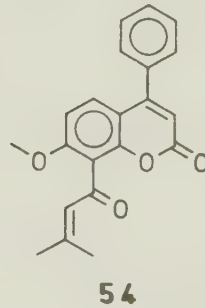
Einzelgabe: 500 mg/kg



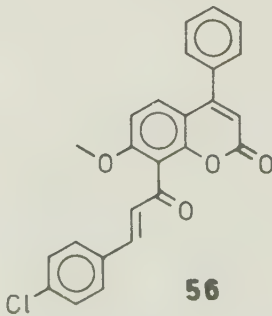
Einzelgabe: 500 mg/kg



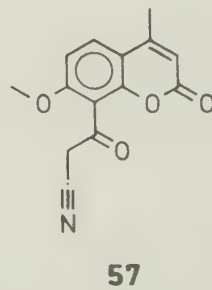
Einzelgabe: 500 mg/kg



Einzelgabe: 250 mg/kg

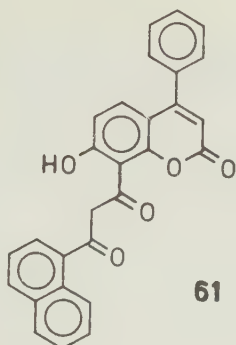


Einzelgabe: 500 mg/kg

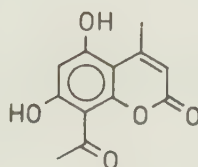


Einzelgabe: 500 mg/kg

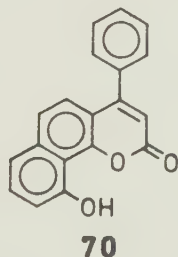
Tabelle 23: Strukturen und Dosierungen der Substanzen im Rattenversuch



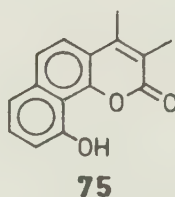
Einzelgabe: 500 mg/kg



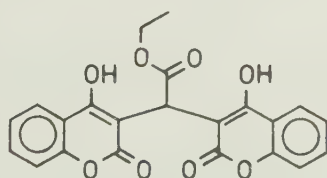
Einzelgabe: 500 mg/kg



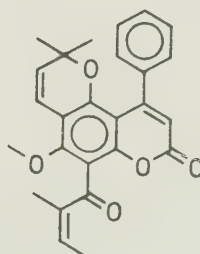
Einzelgabe: 500 mg/kg



Einzelgabe: 500 mg/kg



Einzelgabe: 60 mg/kg



CALOPHYLLOLID

Einzelgabe: p.o. 50 mg/kg
i.p. 75 mg/kg

Dosierungen, doch konnte ein Anstieg der Gerinnungszeit nicht beobachtet werden. Die erhaltenen Werte lagen, verglichen mit denen unbehandelter Tiere, in der normalen Schwankungsbreite ober- oder unterhalb des Ausgangswertes (± 1.5 s).

Zur Überprüfung der Versuchsanordnung wurde Tromexan[®] auf die gleiche Weise in einer Dosierung von 60 mg/kg getestet. Hier war eine deutliche Verlängerung der Gerinnungszeiten zu beobachten.

	Ausgangswert	7 h	24 h	48 h
Ratte 1	12.2	20.2	14.3	8.7
Ratte 2	9.9	18.2	15.7	11.0
Ratte 3	9.8	17.4	11.2	10.2

Tabelle 24: QUICK-Werte von Tromexan[®] bei Ratten [s] (60 mg/kg)

Diese Untersuchungsergebnisse ließen Zweifel an der Wirksamkeit von Calophyllolid entstehen, so daß wir Madame POLONSKY, der die Strukturaufklärung dieser Substanz zu verdanken ist, um eine Testmenge Calophyllolid baten, die sie uns freundlicherweise überließ.

Das Calophyllolid wurde, um unterschiedliche Resorptionsmöglichkeiten zu bieten, an jeweils drei Ratten sowohl oral (50 mg/kg) als auch intraperitoneal (75 mg/kg) getestet, wobei

keine Wirkung festgestellt wurde.

Da Calophyllolid von ARORA und MATHUR²⁵⁾ aufgrund von Kaninchenversuchen als wirksam beschrieben worden war, wurden einige eigene Substanzen sowie Tromexan[®] und Calophyllolid ebenfalls am Kaninchen getestet.

4.3. TESTUNG AM KANINCHEN

4.3.1. VERSUCHSTIERE

Für die Tests wurden Kaninchen der Rasse JAPANER und der Kreuzung JAPANER/ROTE NEUSEELÄNDER verwendet. Sie waren 6 Wochen alt und wogen 1000 - 1500 g. Die reinrassigen Tiere waren weiblich, unter den Mischlingen befanden sich männliche und weibliche Tiere. Die Tiere erhielten ALTROMIN-Standarddiät für Kaninchen sowie Wasser ad lib.

4.3.2. APPLIKATION DER SUBSTANZEN

Die zu untersuchenden Substanzen wurden ebenso wie bei den Rattenversuchen suspendiert und oral durch eine Magenschlundsonde appliziert. Die Schlundsonde wurde mehrmals mit physiologischer Kochsalzlösung nachgespült.

4.3.3. BLUTENTNAHME

Die Blutentnahme erfolgte aus den Ohrvenen (die Kaninchenrasse wurde ihrer besonders großen Ohren wegen ausgewählt) mittels einer innen polierten Kanüle. Das Blut tropfte aus der Kanüle direkt in ein mit 0.1 ml Citrat-/Kochsalz-Lösung (siehe Rattenversuche) gefülltes Plastikzentrifugenglas bis zur Markierung bei 0.5 ml. Nach dem Durchmischen und Zentrifugieren wurde mit dem Plasma analog den Rattenversuchen die TPZ bestimmt. Die Blutentnahme erfolgte alle 12 h bis 60 h nach Applikation.

4.3.4. AUFSTELLUNG EINER EICHGERADEN

Die Kaninchen zeigten wesentlich geringere Ausgangswerte bei der Gerinnungszeitbestimmung als die Ratten, dafür waren sie bei allen Tieren nahezu konstant: 6.5 - 6.8 s (individuelle Schwankung ± 0.1 s).

Auch hier wurde eine Verdünnungsreihe des Normalplasmas hergestellt und die Eichgerade aus den Abhängigkeiten Gerinnungszeit und Plasma in Prozent der Norm ermittelt, um festzustellen, welche Verminderung der Plasmakonzentration bzw. der Gerinnungsfaktoren zu einem signifikanten Anstieg der TPZ führt (siehe *Tabelle 25* und *Abbildung 14* auf Seite 150).

	100 %	50 %	25 %	12.5 %
Kaninchen 1	6.5	6.6	8.6	12.7
Kaninchen 2	6.5	6.6	7.4	11.2
Kaninchen 3	6.5	6.5	8.0	11.8
Mittelwert	6.50	6.57	8.00	11.90

Tabelle 26: Verdünnungsreihe von Normalplasma mit zugehörigen QUICK-Werten [s]

Ebenfalls, wie bei den Rattenversuchen, kann die Wirksamkeit einer Substanz erst ermittelt werden, wenn sie die Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf unter 50 % senkt, da erst dann ein Anstieg der TPZ über die normale Schwankung (± 0.1 s) hinaus zu verzeichnen ist.

(ARORA und MATHUR²⁵⁾ arbeiteten mit Kaninchen, deren normale Gerinnungszeit im vergleichbaren Bereich bei 6 - 7 s lag. Es erscheint unverständlich, wie die Autoren, ebenfalls durch Bestimmung der TPZ, ihre Substanzen durch Verminderung der Gerinnungsfähigkeit auch im Bereich zwischen 50 - 100 %, häufig zwischen 80 und 90 % charakterisieren konnten.)

4.3.5. TESTUNG VON EIGENEN SUBSTANZEN SOWIE TROMEXAN® UND CALOPHYLLOLID

Am Kaninchen wurden die Substanzen **54**, **56** und **70** sowie Calophyllolid und Tromexan® in den angegebenen Dosierungen getestet.

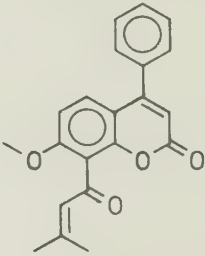
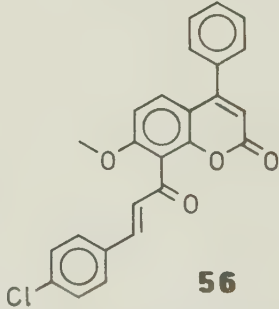
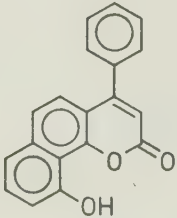
 54 Einzelgabe: 100 mg/kg	 56 Einzelgabe: 100 mg/kg
 70 Einzelgabe: 100 mg/kg	CALOPHYLLOLID Einzelgabe: 50 mg/kg TROMEXAN® Einzelgabe: 100 mg/kg

Tabelle 26: Strukturen und Dosierungen der Substanzen im Kaninchenversuch

Jede Substanz wurde an drei Kaninchen (1 reinrassiges, 2 gemischtrassige) in einer Dosierung von 100 mg/kg verabfolgt.

Calophyllolid, dessen starke Wirksamkeit bei einer Dosierung von 50 mg/kg vorhanden beschrieben wurde²⁵⁾, wurde in der gleichen Dosierung getestet, doch reichte die Substanz nur für zwei Tiere (1 reinrassiges, 1 gemischtrassiges).

Wiederum war die einzig wirksame Substanz das Tromexan[®]. Kaninchen 1 (reinrassig) sprach auf das Medikament am wenigsten an.

	Ausgangswert	12 h	24 h	48 h
Kaninchen 1	6.6	7.0	6.6	6.5
Kaninchen 2	6.6	7.0	10.9	6.6
Kaninchen 3	6.5	8.2	10.1	6.6

Tabelle 27: QUICK-Werte von Tromexan[®] bei Kaninchen [s] (100 mg/kg)

Auffällig ist, daß das Wirkungsmaximum wesentlich später als bei den Ratten erreicht wird.

In allen anderen Fällen veränderte sich die Gerinnungszeit nicht vom Ausgangswert, so daß sich Calophyllolid auch am Kaninchen als wirkungslos erwies. Eine Senkung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes auf 20 % der Norm, wie sie laut ARORA und

MATHUR²⁵⁾ nach 24 h zu erwarten ist, hätte zu einem Anstieg der TPZ auf ca. 9 s geführt (siehe *Abbildung 14*, Seite 150).

4.4. BLUTGERINNUNGSVERGLEICH VON RATTEN UND KANINCHEN NACH APPLIKATION VON CUMARINDERIVATEN IN DER LITERATUR

Zur Testung oraler Antikoagulantien werden allgemein Kaninchen oder Ratten gebraucht, wobei Ratten den Vorzug haben, daß sie billig sind und nur geringe Substanzmengen benötigen. Das Gerinnungssystem beider Tierspezies ist dem menschlichen ähnlich, die normalen Gerinnungszeiten von Mensch und Ratte sind fast identisch.

In der Literatur finden sich nur wenige vergleichende Untersuchungen oraler Antikoagulantien an Ratten und Kaninchen^{25, 96, 97)}. Bei allen Tests trat die Wirkung sowohl an der Ratte als auch am Kaninchen ein, beim Kaninchen meist später und manchmal schwächer. Das stimmt mit meinen Befunden für Tromexan[®] überein.

Aufgrund dieser Untersuchungen erscheint es gerechtfertigt, schon negative Testergebnisse entweder an Kaninchen oder an Ratten für den Beweis der Unwirksamkeit einer Substanz heranzuziehen. Die Unwirksamkeit von Calophyllolid und analogen Cumarinen wurde aber sowohl an Ratten als auch an Kaninchen festgestellt.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Calophyllolid, ein Naturstoff, den ARORA und MATHUR^{25,30,31)} als stark wirksames Antikoagulans beschreiben und der in der Literatur häufig als Außenseiter der bisher geltenden Struktur-Wirkungs-Beziehungen angeführt wird^{95,98,99,100)}, diente als Grundlage für die Aufstellung einer erweiternden Struktur-Wirkungs-Hypothese. Danach sollte der Abstand der Sauerstofffunktion in der 8-Acylseitenkette von der Lactoncarbonylgruppe entscheidende Bedeutung haben.

Es wurden eine Reihe von 8-Acyl-7-methoxycumarinen dargestellt. Variation erfolgte durch unterschiedliche Substituenten in 4-Stellung, Einführung einer zusätzlichen Methoxygruppe in 5-Stellung und besonders durch die Verschiedenheit der 8-Acylfunktionen.

Dabei wurden dem Calophyllolid analoge Teilstrukturen mit α,β -ungesättigten Ketonen in der Seitenkette dargestellt und eine Substanz (61), deren 8-Acylrest zu Hemiketalbildung mit der 7-Hydroxyfunktion fähig ist, wodurch ein Postulat von CHMIELEWSKA und CIESLAK²²⁾ erfüllt wird.

Aufgrund sterischer Hinderung konnten in 2-Stellung der 8-Acylseitenkette verzweigte Cumarine nicht hergestellt werden.

Mit den 10-Hydroxynaphtopyronen wurden Substanzen dargestellt, die eine sterisch fixierte, in ein mesomeres System eingegliederte Hydroxylgruppe im geforderten Abstand von der Lactoncarbonylgruppe enthalten. Darstellung von in 3-Stellung alkylierten Naphthopyronen führte bei größeren Substituenten jedoch zu Ölen, die nicht aufgearbeitet werden konnten.

Außerdem wurde eine Substanz dargestellt, die dem Calophyllolid ohne Acylseitenkette entspricht.

IR-, ^1H -NMR- und MS-Spektrendaten der Verbindungen wurden diskutiert. Im massenspektrometrischen Abbau einiger 8-Enacylcumarine wurde primäre Abspaltung von $\text{CO}_2/\text{H}\cdot$ beobachtet, die für Cumarine bisher nicht beschrieben war.

Zehn Substanzen wurden auf gerinnungsphysiologische Wirkung an Ratten, drei außerdem an Kaninchen untersucht. Es wurde keine Veränderung der Gerinnungszeit im QUICK-Test festgestellt.

Eine daraufhin unternommene Überprüfung der in Reihen- und Dauerversuchen getesteten und am Kaninchen als stark wirksam beschriebenen Substanz Calophyllolid zeigte sowohl bei Kaninchen als auch bei Ratten keine Wirkung, während diese Tiere auf ein im Handel befindliches Antikoagulans (Tromexan[®]) gut ansprachen.

Daher findet die auf eine vorhandene Wirkung des Calophyllolid aufbauende Struktur-Wirkungs-Hypothese keine Bestätigung.

Vielmehr erlangt das Modell von LINK¹⁸⁾ wieder stärkere Bedeutung, da sich Calophyllolid, der vermeintliche Außenseiter seiner Hypothese, und analoge Cumarine als unwirksam erwiesen.

6. L I T E R A T U R

1. C. MONTIGEL, Behandlung der Thromboembolie und des Herzinfarktes mit Antikoagulantien, hrsg. von der CIBA-GEIGY AG, Basel, 1971
2. I. WITT, Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse, S. 24, Verlag Chemie, Weinheim 1975
3. J.G. MEYER-BERTENRATH, Blutgerinnung und Fibrinolyse, 3. Aufl., S. 77, Deutscher Ärzte Verlag, Köln 1975
4. siehe 3., S. 80
5. J.JÄNICKE, Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie, S. 20, Thieme Verlag, Stuttgart 1971
6. siehe 3., S. 82
7. siehe 5., S. 27
8. siehe 5., S. 110
9. E. RENK und W.G. STOLL in Fortschritte der Arzneimittelforschung (Hrsg.:E. JUCKER), Bd. 11, S. 229, Birkhäuser, Basel und Stuttgart 1968
10. M.A. STAHMANN, C.F. HUEBNER und K.P.LINK, J. Biol. Chem. **138**, 513 (1941)
11. R. ANSCHÜTZ, Ber. Deut. Chem. Ges. **36**, 463 (1903)
12. H. DAM, Angew. Chem. **50**, 618 (1937)
13. S.B. BRINKLEY, L.C. CHENEY, W.F. HOLCOMB, R.W. McKEE, S.A. THAYER, D.W. MAC CORQUODALE und E.A. DOISY J. Amer. Chem. Soc. **61**, 2558 (1939)
14. S. ANSBACHER und E. FERNHOLZ, J. Amer. Chem. Soc. **61**, 1924 (1939)
15. S. SHAPIRO, M.H. REDISH und H.A. CAMPBELL, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. **52**, 12 (1943)

16. O. ISLER, *Angew. Chem.* **71**, 7 (1959)
17. siehe 2., S. 22
18. R.S. OVERMANN, M.A. STAHMANN, C.F. HUEBNER, W.R. SULLIVAN, L. SPERO, D.G. DOHERTY, M. IKAWA, L. GRAF, S. ROSEMAN und K.P. LINK, *J. Biol. Chem.* **153**, 5 (1944)
19. P. MEUNIER, C. MENTZER und D. MOLHO, *C.R.H. Acad. Sci.* **224**, 1666 (1947)
20. T. KRALT und V. CLAASSEN, *Drug Design*, Bd. 3, S. 189 (Hrsg.: E.J. ARIENS) Academic Press, New York und London 1972
21. B.D. WEST, S. PREIS, C.H. SCHROEDER und K.P. LINK *J. Amer. Chem. Soc.* **83**, 2676 (1961)
22. I. CHMIELEWSKA und J. CIESLAK, *Tetrahedron* **1958**, 135
23. H. DAM, T. GEILL, E. LUND und E. SONDERGAARD, 1. Int. Tagung Thrombose und Embolie, Basel, S. 212, Benno Schwabe, Basel 1955
24. J. KOCH-WESER und M. SELLERS, *New England J. Med.* **1971**, 487
25. R.B. ARORA und C.N. MATHUR, *Brit. J. Pharmacol.* **20**, 29 (1963)
26. A. ORMANCEY-POTIER, A. BUZAS und E. LEDERER, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1951**, 577
27. J. POLONSKY, *C.R.H. Acad. Sci.* **242**, 2961 (1956)
28. J. POLONSKY, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1958**, 929
29. J. POLONSKY und G. KUNESCH, *J.C.S. Chem. Comm.* **1967**, 317
30. R.B. ARORA, C.N. MATHUR und S.D.S. SETH, *J. Pharmac. Pharmacol.* **14**, 534 (1962)
31. R.B. ARORA, C.N. MATHUR und S.D.S. SETH, *Arch. int. Pharmacodyn.* **139**, 75 (1962)
32. C.N. MATHUR, C.R. MITRA, N.R. KRISHNASWAMY, R.K. KULSHRESHTHA und R.B. ARORA, *Arch. int. Pharmacodyn.* **153**, 218 (1965)

33. R.B. ARORA, P.J. TAHIR, N.R. KRISHNASWAMY und T.R. SESHADRI, Indian J. Biochem. **1966**, 58
34. H.v.PECHMANN und C. DUISBURG, Ber. Deut. Chem. Ges. **16**, 2119 (1883)
35. S. SETHNA und R. PHADKE in Org. Reaktionen, Bd. 7, S. 1 (Hrsg.: R. ADAMS) Verlag J. WILEY and sons, New York 1953
36. C. MENTZER und D. PILLO, C.R.H. Acad. Sci. **234**, 444 (1952)
37. H. APPEL, J. Chem. Soc. **1935**, 1031
38. S.M. SETHNA und N.M. SHAH, Chem. Rev. **36**, 1 (1945)
39. O. DANN und G. ILLING, Liebigs Ann. Chem. **605**, 158 (1957)
40. A. ROBERTSON, R.B. WATERS und E.T. JONES, J. Chem. Soc. **1932**, 1681
41. S. KUMAR, L. RAM und J.N. RAY, J. Indian Chem. Soc. **23**, 365 (1946)
42. A.A. SHAMSHURIN und YU.M. REVENKO, Izv. Akad. Nauk Moldavsk. SSR **1962**, 86, ref.: CA **62**, 16102 f
43. D.H. WILLIAMS und J. FLEMING, Spektroskopische Methoden in der organischen Chemie, 2.Aufl., S. 62, Thieme, Stuttgart 1971
44. B.K. SABATA und M.K. ROUT, J. Indian Chem. Soc. **41**, 74 (1964)
45. Q.N. PORTER und J. BALDAS, Mass Spectrometry of heterocyclic compounds, S. 154, Wiley-Interscience, New York 1971
46. A.H. BLATT in Org. Reactions, Bd. 1, S. 342 (Hrsg.: R. ADAMS) J. Wiley and sons, New York 1942
47. D.K. CHATTERJEE und K. SEN, J. Indian Chem. Soc. **46**, 275 (1969)
48. A. GERECS in FRIEDEL-CRAFTS and related reactions, Bd. 3/1, S. 499 (Hrsg.: G.A. OLAH) Interscience Publishers, a division of J. Wiley and sons, New York 1964

49. D.K. CHATTERJEE und K. SEN , J. Indian Chem. Soc. **46**, 639 (1969)
50. L. CLAISEN und O. EISLEB, Liebigs Ann. Chem. **401**, 29 (1913)
51. L.L. WOODS und H.L. WILLIAMS, Trans. Kansas Acad. Sci. **63**, 165 (1960)
52. H. HEINERT und A.E. MARTELL, J. Amer. Chem. Soc. **81**, 3933 (1959)
53. K.W. ROSENMUND und K. PFROEPFFER, Ber. Deut. Chem. Ges. **90**, 1922 (1957)
54. F. KRÖHNKE und F. TIMMLER, Ber. Deut. Chem. Ges. **69**, 615 (1936)
55. H. OEDIGER, F. MÖLLER und K. EITER, Synthesis **1972**, 593
56. E.D. AMSTUTZ, E.A. FEHNEL und C.R. NEUMAYER, J. Amer. Chem. Soc. **68**, 349 (1946)
57. M. YOUNUS, A.M. DUFFIELD und C. DJERASSI, OMS **1**, 251 (1968)
58. H. GÜSTEN, L. KLASINC, V. KRAMER und J. MARSEL, OMS **8**, 323 (1974)
59. Organicum, 9. Auflage, S. 504, Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1970
60. L. FRIEDMANN und H. SHECHTER, J. Org. Chem. **25**, 257 (1960)
61. D. MARTIN und G. HAUTHAL, Dimethylsulfoxid, S. 207, Akademie Verlag Berlin 1971
62. CH. REICHARDT, Lösungsmittelleffekte in der org. Chemie. S. 48, Verlag Chemie, Weinheim 1969
63. J.J. BLOOMFIELD, J. Org. Chem. **26**, 4112 (1961)
64. C.A. KINGSBURY, J. Org. Chem. **29**, 3262 (1964)
65. H. GÜNTHER, NMR-Spektroskopie, S. 105, Thieme-Verlag Stuttgart 1973
66. W.J. IENOBLE und J.E. PUERTA, Tetrahedron Lett. **1966**, 1087

67. siehe 61., S.210
68. K.A. THAKAR und N.R. MANJARAMKAR, J. Indian Chem. Soc. **48**, 222 (1971)
69. N.M. SHAH und R.C. SHAH. J. Chem. Soc. **1938**, 1424
70. V.D.N. SASTRI, N. NARASIMHACHARI, P. RAJAGOPALAN, T.R. SESHADRI, F.A.Sc. und T.R. THIRIVENGADAM, Proc. Indian Acad. Sci. **37A**, 681 (1953)
71. BEILSTEINS Handbuch der organischen Chemie, 4. Aufl., Bd.VI, S. 981, Springer Verlag Berlin 1923
72. siehe 71., II. ErgBd., Bd. VI, S. 953 (1944)
73. H. ERDMANN, Liebigs Ann. Chem. **247**, 357 (1888)
74. Ng.Ph. BUU HOI und D. LAVIT, J. Chem. Soc. **1956**, 2412
75. H. AUTERHOFF und W. LOEHR, Arch. Pharm. (Weinheim) **304**, 507 (1971)
76. A. ROEDIG in Methoden der organischen Chemie (HOUBEN-WEYL-MÜLLER) 4. Aufl., Bd. V/4, S. 382, Thieme, Stuttgart 1960
77. siehe 59., S. 536
78. K.G. NAIK, R.D. DESAI und H.R. DESAI, J. Indian Chem. Soc. **6**, 83 (1929)
79. S.M. SETHNA und R.C. SHAH, J. Indian Chem. Soc. **15**, 383 (1938)
80. H. SUHR, Anwendung der kernmagnetischen Resonanz in der organischen Chemie, S. 183, Springer, Berlin 1965
81. L.L. WOODS und J. STERLING, J. Org. Chem. **29**, 502 (1964)
82. P.R. IYER und G.D. SHAH. Indian J. Chem. **8**, 691 (1970)
83. J. HLUBUCEK, E. RITCHIE und W.C. TAYLOR, Tetrahedron Lett. **1969**, 1369
84. W.M. BANDARANAYAKE, L. CROMBIE und D.A. WHITING, Chem. Comm. **1969**, 970

85. L. CROMBIE, S.H. HARPER und K.C. SLEEP, J. Chem. Soc. **1957**, 2743
86. H. BROCKMANN und H. JUNGE, Ber. Deut. Chem. Ges. **76**, 761 (1943)
87. J. POLONSKY, Bull. Soc. Chim. Fr. **1955**, 541
88. C.S. BARNES und J.L. OCCOLOWITZ, Aust. J. Chem. **17**, 975 (1964)
89. E.W. DAVIES und D.D. RATNOFF, Science **145**, 1310 (1964)
90. R.G. MACFARLANE, Nature **202**, 498 (1964)
91. W.H. SEEGER, Thrombos. Diathes. Haemorrh. (Stuttgart) **14**, 213 (1965)
derselbe, Ser. Haemat., Vol. VI/4, 549 (1973)
92. siehe 2., S. 1
93. F. DUCKERT, Chemie in unserer Zeit, **9**, 1 (1975)
94. *Schema 4* in Anlehnung an siehe 2., S. 7 ff und siehe 3., S. 15
95. P. QUEVAL, B. FALCONET, M. SUSINI-GARNIER, A.KRIKORIAN-MANOUKIAN, D. COURMARCEL und N.P. BUU Hoi, Chim. Ther. **7**, 300 (1972)
96. N. THONNART, R. BOURGAIN und J.J. REUSE, Arch. Intern. Pharmacodyn. **197**, 408 (1972)
97. S. CHECCI, L.P. VETTORI und G. RENZI, Farmaco, Ed. Sci. **24**, 630 (1969)
98. siehe 9., S. 250
99. T.O. SOINE, J. Pharmaceut. Sci. **53**, 249 (1964)
100. G. FEUER, Progress in Med. Chem. **10**, 123 (1974)

LEBENS LAUF

13. September 1945	geboren in Bad Schmiedeberg (Kreis Lutherstadt-Wittenberg)
Eltern	Karl Hellmuth Witte, Kaufmann Ruth Witte, geb. Baltz
seit 1946	in Berlin
April 1952 - März 1957	Eichendorff-Schule, Berlin-Charlottenburg
April 1957 - März 1958	Steuben-Schule, Berlin-Charlottenburg
April 1958 - März 1965	Erich-Hoepner-Schule, Berlin-Charlottenburg (altsprachliches Gymnasium)
9. März 1965	Reifeprüfung in Berlin
April 1965 - März 1966	Pharmazeutisches Praktikum in der Apotheke des städt. Krankenhauses Berlin-Moabit
April 1966 - März 1967	Pharmazeutisches Praktikum in der Hof-Apotheke, Berlin-Charlottenburg
14. März 1967	Pharmazeutische Vorprüfung in Berlin
April 1967 - März 1968	MommSEN-Apotheke, Berlin-Charlottenburg
SS 1968 - WS 1971	Pharmazie-Studium an der Freien Universität Berlin
19. April 1971	Pharmazeutische Prüfung in Berlin
1. Juni 1971	Beginn der vorliegenden Dissertation am Pharmazeutischen Institut der FU Berlin
Juni 1971 - Sept. 1976	Wissenschaftliche Assistentin am Pharmazeutischen Institut der FU Berlin
26. Oktober 1971	Approbation als Apothekerin
seit Juni 1973	verheiratet mit Dietrich Schnädelbach



